

CONDUTAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Doenças Funcionais, Agravos Cirúrgicos
e Hepáticos em Adultos e Crianças



ORGANIZADORES:

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES

LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA

JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO

JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS

MARIA DO SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS


EDITORA
PASTEUR

CONDUTAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Doenças Funcionais, Agravos Cirúrgicos
e Hepáticos em Adultos e Crianças

Edição I

Organizadores

João Paulo de Moura Fernandes

Luís Felipe Carvalho Pereira

Jorge André Cartaxo Peixoto

José Péricles Magalhães Vasconcelos

Maria do Socorro Vieira dos Santos



CORPO EDITORIAL DA LIGA ACADÊMICA DE GASTROENTEROLOGIA DO CARIRI



Ana Lara dos Santos Colares

Acadêmica do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretora de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Ana Luisa Costa Alencar

Acadêmica do 3º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretora de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Ana Tércia Mendes Carneiro

Acadêmica do 4º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretora de Cultura e Mídias da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Carla Vida Façanha Quezado

Acadêmica do 2º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Coordenadora de Cultura e Marketing da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Felipe Bernardo da Silva

Acadêmico do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretor de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Guilherme Ribeiro de Moraes

Acadêmico do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretor de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Israel Castro Rabelo

Acadêmico do 2º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretor de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

João Paulo de Moura Fernandes

Acadêmico do 7º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Presidente e Coordenador de Extensão da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

João Pedro da Luz Martins Neiva

Acadêmico do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Vice-presidente e Diretor de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Jorge André Cartaxo Peixoto

Médico Gastroenterologista, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, Doutor em Ciências da Saúde, Professor adjunto da Universidade Federal do Cariri (UFCA). Coordenador da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

José Péricles Magalhães Vasconcelos

Médico Gastroenterologista, Mestre em Clínica Médica, Professor adjunto da Universidade Federal do Cariri (UFCA). Coordenador Adjunto da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Josenias Magalhães de Sousa Filho

Acadêmico do 3º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Coordenador de Cultura e Marketing da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Larissa Mesquita Fiúza Pereira

Acadêmica do 3º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Coordenadora de Cultura e Marketing da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Lorrana Pompeu Anastácio

Acadêmica do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretora de Cultura da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Luís Felipe Carvalho Pereira

Acadêmico do 3º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Vice-presidente e Diretor de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Luiz Cezário dos Reis Neto

Acadêmico do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Coordenador de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Maria Cláudia Queiroz de Castro

Acadêmica do 6º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretora de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Maria Fernanda Izaías Novais

Acadêmica do 7º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretora de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Maria Hélia Fernandes Campos Pinto

Acadêmica do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Coordenadora de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Maria Olívia Emídio dos Santos

Acadêmica do 3º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Coordenadora de Extensão da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Maria do Socorro Vieira dos Santos

Médica Veterinária, Mestra e Doutora em Produção e Nutrição Animal, pós-doutora em Saúde Coletiva, professora associada IV da Universidade Federal do Cariri (UFCA). Coordenadora Adjunta da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Raul Bernardo Ribeiro

Acadêmico do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Coordenador de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Vânderson Luis de Freitas Reges

Acadêmico do 4º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretor de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Vicente Ewerthon Ferreira

Acadêmico do 5º período do Curso de Medicina – FAMED/UFCA. Diretor de Cultura da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

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

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. 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
Vieira

(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

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

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

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)

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

F363 FERNANDES, João Paulo de Moura.

Condutas em Gastroenterologia e Hepatologia.

Doenças Funcionais, Agravos Cirúrgicos e Hepáticos

em Adultos e Crianças/ Fernandes, J.P.M. *et al.* -

Barbalha, Ceará, Brasil: Pasteur, 30/07/2025.

1 livro digital; p. 194; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN: 978-65-6029-259-8

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-259-8>

1. Gastroenterologia 2. Clínica Médica 3. Cirurgia.

I. Título.

CDD 610

CDU 610



PREFÁCIO

Fundada com o propósito de unir ensino, pesquisa e extensão em torno do fascinante universo da Gastroenterologia, a Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC) representa um espaço vivo de construção científica, formação crítica e compromisso social. Este livro nasce como fruto desse projeto coletivo, tecendo, em cada página, o empenho e a paixão de estudantes, professores e profissionais dedicados ao estudo e à prática da medicina. Ao longo dos anos, a LIAGEC consolidou-se como uma liga dinâmica, que não apenas promove o aprofundamento teórico dos seus membros, mas também se engaja com a comunidade, oferecendo educação em saúde, apoio a campanhas e atividades que transcendem os muros da universidade. Esta obra é, portanto, mais do que uma coletânea de conteúdos — é um reflexo da nossa história, dos nossos ideais e da força transformadora do conhecimento. Reunimos aqui capítulos que abordam temas atuais e relevantes da Gastroenterologia, escritos com rigor científico e clareza didática. O objetivo é contribuir para a formação de estudantes, o aperfeiçoamento de profissionais da saúde e o fortalecimento da produção acadêmica no campo médico. Agradecemos profundamente a todos que, com sua dedicação e entusiasmo, tornaram este projeto possível. Que este livro inspire novas descobertas, desperte vocações e reafirme o valor da ciência comprometida com a vida e com o bem comum.

Com apreço e entusiasmo,

João Paulo de Moura Fernandes
Presidente da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri



SUMÁRIO

Capítulo 1

ABORDAGEM CLÍNICO-CIRÚRGICA DAS HÉRNIAS UMBILICAIS PEDIÁTRICAS 1

Capítulo 2

ABORDAGENS DO PACIENTE PEDIÁTRICO COM ATRESIA BILIAR..... 10

Capítulo 3

ABORDAGEM CLÍNICO-CIRÚRGICA DA INTUSSUSCEPÇÃO ASSOCIADA À INFECÇÃO POR ROTAVÍRUS..... 21

Capítulo 4

INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES: ABORDAGENS CLÍNICA-TERAPÊUTICA..... 30

Capítulo 5

ABORDAGENS DO PACIENTE COM SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL (SII) 42

Capítulo 6

ANÁLISE DA FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA DOENÇA HEPÁTICA MEDICAMENTOSA 53

Capítulo 7

DOENÇA ESTEATÓTICA HEPÁTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES..... 64

Capítulo 8

MANEJO DA HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA: ASPECTOS CLÍNICO-CIRÚRGICOS 75

Capítulo 9

MANEJO DO PACIENTE COM PERITONITE SÉPTICA 85

Capítulo 10

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO NO BRASIL: DA FISIOPATOLOGIA AO MANEJO, À LUZ DA EPIDEMIOLOGIA REGIONAL..... 97



SUMÁRIO

Capítulo 11	
ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA (APLV)	109
Capítulo 12	
ABORDAGENS DO CÂNCER COLORRETAL	115
Capítulo 13	
ABORDAGENS DO PACIENTE COM TRAUMA ABDOMINAL	129
Capítulo 14	
INFARTO HEPÁTICO NA PRÉ-ECLÂMPsia COM SÍNDROME DE HELLP: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS	142
Capítulo 15	
ABORDAGENS DO PACIENTE COM GASTROENTERITE AGUDA	153
Capítulo 16	
ABORDAGEM DA LITÍASE BILIAR E AS SÍNDROMES COLESTÁTICAS	164
Capítulo 17	
DISPEPSIA FUNCIONAL: UMA REVISÃO SOBRE FISIOPATOLOGIA, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS	175



Capítulo 1

ABORDAGEM CLÍNICO- CIRÚRGICA DAS HÉRNIAS UMBILICAIS PEDIÁTRICAS

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
RAUL BERNARDO RIBEIRO¹
PEDRO RUAN QUEIROZ ROLIM¹
VITO PIERRE MARTINS VAN DEN BRULE¹
IMACULADA PEREIRA DE CASTRO¹
JOÃO PEDRO DA LUZ MARTINS NEIVA¹
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Gastroenterologista.

Palavras-Chave: Umbilical Hernia; Pediatrics; Cirurgia.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.1

INTRODUÇÃO

Segundo a *European Hernia Society* (EHS), define-se Hérnias Umbilicais como protusões abdominais localizadas de 3 cm acima a 3 cm abaixo do umbigo. Clinicamente, apresentam-se com abaulamentos e/ou dor local, principalmente aos esforços físicos, o que pode impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes em diferentes graus (GUO *et al.*, 2020). No entanto, na grande maioria dos casos, elas são assintomáticas, principalmente nos adultos, nos quais essa patologia é mais comum (HOLT; BARMANI; LESLIE, 2024). Cerca de 10% a 15% dos bebês apresentam hérnias umbilicais, que normalmente se resolvem espontaneamente em torno dos 2 anos de idade (HENRIKSEN *et al.*, 2020). Quando elas não fecham até os 5 anos de idade ou tem mais de 1,5 cm de diâmetro, podem necessitar de intervenção cirúrgica (HOLT; BARMANI; LESLIE, 2024).

As Sociedades Europeia e Americana de Hérnia classificam as hérnias umbilicais em adultos conforme o seu tamanho, sendo que uma hérnia pequena com diâmetro menor que 1 cm, uma hérnia média com diâmetro entre 1 a 4 cm e uma hérnia grande com diâmetro maior do que 4 cm (HENRIKSEN *et al.*, 2020). O diagnóstico, na grande maioria das vezes, é realizado durante o exame físico de rotina ou por exames de imagens abdominais realizados por razões não relacionadas, podendo também o próprio paciente descrever a sensação ou percepção de uma protuberância durante momentos de aumento da pressão intra-abdominal, durante exercícios ou mudanças de posição (HENRIKSEN *et al.*, 2020).

O reparo cirúrgico é indicado se houver dor, disfunção ou dilatação, sendo que a abordagem cirúrgica para o reparo de hérnia irá variar de acordo com o tamanho e outros fatores espe-

cíficos do paciente (HOLT; BARMANI; LESLIE, 2024).

Uma equipe interprofissional, incluindo profissionais do pronto-socorro, clínicos gerais, cirurgiões e enfermeiros, é necessária para ajudar a evitar as complicações e a morbidade de uma Hérnia Umbilical não tratada (HOLT; BARMANI; LESLIE, 2024).

Diante desse contexto, o presente estudo objetiva abordar as Hérnias Umbilicais Pediátricas de maneira abrangente, discutindo seus aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, manifestações clínicas, diagnósticos e terapêuticas.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, realizada com base nos artigos obtidos na plataforma da *Public Medline* (PubMed), utilizando-se dos descritores obtidos no acrônimo de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH), os quais foram: “*Umbilical Hernia*”, “*Pediatrics*”. Para a busca, os descritores foram combinados entre si com o operador booleano “AND”. Além disso, utilizou-se também literatura cinzenta para a confecção dessa revisão.

No decorrer do estudo foram definidos os seguintes critérios de inclusão: Artigos de acesso integral; escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; e publicados entre 2020 a 2025. Ademais, foram definidos como critérios de exclusão: Estudos não publicados; não disponíveis na íntegra e fora do escopo abordado por este estudo.

Após a aplicação dos descritores, dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos obtidos foram submetidos a uma análise e leitura minuciosa de seus conteúdos. As informações foram organizadas e apresentadas de forma descritiva em categorias temáticas, incluindo fisio-

patologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Cada categoria temática foi abordada de forma aprofundada no decorrer deste estudo, com o intuito de garantir uma visão abrangente da temática.

Cada artigo do banco de dados foi examinado, por completo, sendo suas informações organizadas em uma planilha que inclui o ano de publicação, os autores, a base de dados e revista ou jornal em que foi veiculado. A compilação dos dados ocorreu no software *Microsoft Office Word*, e as informações foram submetidas a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi conduzido por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, e o resultado dessa análise foi apresentado de maneira dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogenia

A Hérnia Umbilical (HU) é uma patologia resultante de múltiplos fatores relacionados ao retorno ineficiente das vísceras intestinais para o interior da cavidade abdominal, após a herniação fisiológica, ou ao fechamento inadequado do anel umbilical após o nascimento (BOUZADA *et al.*, 2022).

Embora a Hérnia Umbilical não seja constantemente associada a fatores genéticos, há relatos de aumento de sua incidência em pacientes com Síndrome de Down, por motivos ainda não totalmente compreendidos. Além disso, o gene CALD-1 parece estar mais expresso nesses pacientes (WEI *et al.*, 2021).

Nesse debate, o fechamento inadequado do anel umbilical deriva, principalmente, da migração ineficiente das fibras musculares em direção à parede abdominal. Esse evento culmina no não fechamento completo da fáscia, bem como favorece a protrusão do conteúdo abdomi-

nal mesmo após a 10^a–12^a semana de gestação (período em que ocorre o retorno da herniação fisiológica) (PECHRIGGL *et al.*, 2022).

A prematuridade é um fator relevante nesse processo, visto que, em recém-nascidos prematuros, o fechamento da parede abdominal pode não estar completamente finalizado no momento do nascimento, deixando uma área de fragilidade. Outro fator agravante é o choro intenso e frequente, que aumenta a pressão intra-abdominal e compromete ainda mais a parede abdominal imatura e o anel umbilical ainda não completamente fechado (PECHRIGGL *et al.*, 2022).

A Hérnia Umbilical também é descrita na literatura como manifestação comum aos recém-nascidos com Hipotireoidismo Congênito, sendo inclusive considerada um dos sinais clássicos da doença. Essa associação é bem estabelecida na literatura pediátrica e está relacionada principalmente ao papel dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento muscular e do tecido conjuntivo. Além disso, observou-se que muitos pacientes com HU apresentam maior proporção de colágeno tipo III, mais imaturo, em relação ao colágeno tipo I, que possui maior resistência. Essa alteração pode ser causada por variações na síntese, maturação ou degradação do colágeno mediada por metaloproteinases da matriz, resultando em fibras mais finas e com menor resistência mecânica (TSEVGEE *et al.*, 2021).

Também é necessário ressaltar que durante o desenvolvimento dos músculos da parede abdominal, os nervos ílio-hipogástrico e ilioinguinal surgem como estruturas espessas, o que sugere que a inervação adequada é crucial para a formação e função muscular. Embora não haja evidências diretas ligando a inervação incompleta à Hérnia Umbilical Congênita, é plausível que falhas na inervação possam afetar a migra-

ção e fusão muscular, contribuindo para defeitos na parede abdominal (BOUZADA *et al.*, 2022).

Portanto, a Hérnia Umbilical deriva de uma interação de fatores, sendo, por conseguinte, uma condição multifatorial, cujos mecanismos atuam de maneira integrada, comprometendo o desenvolvimento normal da parede abdominal e do anel umbilical.

Epidemiologia

As HU são um dos tipos de hérnias da parede abdominal mais frequentes, representam cerca de 6% a 14% de todos os tipos da parede abdominal em adultos, perdem em frequência somente para as hérnias inguinais. A incidência geral de hérnias umbilicais em adultos está entre 23% e 50%. Em relação à faixa etária, a prevalência maior se concentra entre as idades de 31 a 40 anos em mulheres e entre 61 e 70 anos em homens (HOLT; BARMANI; LESLIE, 2024).

Analisando os sexos na fase adulta, as hérnias umbilicais são três vezes mais comuns em mulheres do que em homens, devido aos efeitos da gravidez e do parto e também pelo aumento da incidência de obesidade neste grupo. No entanto, apesar da maior incidência em mulheres, 70% dos procedimentos cirúrgicos de hérnia umbilical são realizados em homens (HOLT; BARMANI; LESLIE, 2024).

Em relação à sintomatologia, a dor é a queixa mais relatada entre os pacientes com hérnia umbilical sintomática e é descrita por 44% dos pacientes. Cerca de 90% das hérnias umbilicais adultas são adquiridas, 65% dos pacientes acabam necessitando de reparo cirúrgico; 3% a 5% desses reparos serão emergentes (HOLT; BARMANI; LESLIE., 2024).

Aproximadamente 175.000 reparos de hérnia umbilical são realizados anualmente nos Estados Unidos e 20 milhões são realizados mun-

dialmente. O risco de encarceramento e estrangulamento ao longo da vida está entre 1% e 3% e a taxa geral de recorrência de hérnias umbilicais após reparos de tela varia de 0% a 3% (HOLT; BARMANI; LESLIE., 2024).

Em relação a faixa pediátrica, alvo do presente estudo, as Hérnias Umbilicais ocorrem em 10% a 15% dos lactentes e geralmente se resolvem espontaneamente aos 2 anos de idade. Mais de 90% das hérnias umbilicais em neonatos e crianças pequenas são assintomáticas e geralmente se resolvem espontaneamente aos 5 anos de idade ou antes (LUCAS *et al.*, 2023; HOLT; BARMANI; LESLIE, 2024).

Na infância, as hérnias umbilicais atingem igualmente os sexos, sem diferenças significativas de ocorrência baseadas no gênero. Estima-se que aproximadamente 15% a 23% de todos os recém-nascidos tenham HU nos Estados Unidos anualmente. Quando a criança atinge uma idade de 1 ano essa porcentagem sofre uma redução cai para 2% a 10% (LUCAS *et al.*, 2023).

Em relação ao peso das crianças, a incidência de Hérnias Umbilicais pediátricas em recém-nascidos com peso entre 1.000 e 1.500 gramas pode chegar a 84%, enquanto diminui para 20,5% em bebês com peso entre 2.000 e 2.500 gramas ao nascer. O que revela que as HU pediátricas são significativamente mais prevalentes em bebês prematuros e com baixo peso ao nascer em comparação com neonatos com maturidade e peso normais (LUCAS *et al.*, 2023).

O reparo de Hérnias Umbilicais em bebês geralmente é adiado porque as complicações são incomuns, o risco geral estimado de encarceramento é normalmente estimado em 0,07% a 2,77%. Em relação a recorrência após a cirurgia de hérnia umbilical, estudos de acompanha-

mento de longo prazo relataram um risco de aproximadamente 2% (LUCAS *et al.*, 2023).

Manifestações clínicas

A manifestação clínica mais comum da hérnia umbilical (HU) é a presença de uma massa palpável, geralmente com cerca de 0,7 a 1 cm, que se projeta externamente à parede abdominal, recoberta pela pele. A identificação dessa condição ocorre, na maioria das vezes, pelos próprios responsáveis, que procuram os serviços de saúde relatando uma protuberância visível no abdômen dos filhos. Essa situação costuma gerar certa ansiedade, embora a HU seja uma alteração bastante frequente na faixa etária pediátrica e dita como benigna (KAUR *et al.*, 2021; SAIFEE *et al.*, 2022; LUCAS *et al.*, 2023).

Essa protuberância localiza-se geralmente na região do mesogástrio — área anatômica correspondente à cicatriz umbilical centralizada — sendo percebida pelos cuidadores ao longo da cicatrização e queda do coto umbilical. A saliência torna-se mais evidente durante situações que aumentam a pressão intra-abdominal, como o choro (manobra de Valsalva), tosse ou esforço físico (LUCAS *et al.*, 2023).

Nesse contexto, é relevante destacar que, em cerca de 90% dos casos pediátricos, a HU é assintomática, não comprometendo a qualidade de vida da criança e tendendo à resolução espontânea até os cinco anos de idade. Por isso, a orientação adequada aos pais é essencial — tanto em relação aos cuidados quanto aos sinais de alerta para situações que exijam intervenção médica, como o encarceramento ou estrangulamento. Além disso, o aspecto estético costuma ser um fator de preocupação na anamnese, sendo necessário discutir os prós e contras da conduta cirúrgica em comparação à abordagem expectante (KAUR *et al.*, 2021; LUCAS *et al.*, 2023).

Embora a Hérnia Umbilical apresente, em geral, um quadro clínico pouco exuberante, é fundamental avaliar com atenção o histórico perinatal dos pacientes. A literatura associa a HU a condições como prematuridade, baixo peso ao nascer (BPN), ascite neonatal, trissomias (13, 18 e 21) e síndromes genéticas como *Beckwith-Wiedemann*, *Down*, *Ehlers-Danlos* e *Marfan* (SAIFEE *et al.*, 2022; LUCAS *et al.*, 2023).

A HU também pode estar relacionada a sintomas como choro excessivo ou desconforto durante a micção ou evacuação, sendo frequentemente um achado no exame físico de rotina. Durante a consulta, é imprescindível avaliar o tamanho do anel herniário, a redutibilidade da hérnia e investigar sinais flogísticos sugestivos de complicações, como rubor local, dor à palpação, edema e hiperemia. Quando a hérnia se torna irreductível, pode evoluir com complicações graves, exigindo abordagem cirúrgica de urgência. Nestes casos, a criança pode apresentar dor abdominal intensa, náuseas, vômitos e choro inconsolável, caracterizando um quadro de abdome agudo (SAIFEE *et al.*, 2022; ALI *et al.*, 2023; LUCAS *et al.*, 2023).

Além dessas complicações, a literatura destaca a evisceração espontânea como um desfecho raro, porém grave. Nesses casos, os pacientes geralmente evoluem com inapetência, rebaixamento do estado geral, febre, vômitos, constipação e, em estágios mais avançados, exteriorização das alças intestinais, perfuração e septicemia. Por esse motivo, é fundamental que os profissionais de saúde orientem cuidadosamente os cuidadores de crianças pré-verbais, pois, nessas idades, os sinais de complicação são inespecíficos — como agitação, sonolência, constipação ou recusa alimentar (KEPERTIS *et al.*, 2020; SAIFEE *et al.*, 2022).

Naturalmente, os cuidadores acabam confundindo esses sinais com condições comuns da

infância, como o nascimento dos dentes, episódios de constipação ou quadros leves de gastroenterite. Isso contribui para a demora na busca por atendimento médico, o que pode aumentar significativamente as taxas de morbimortalidade pediátrica associadas à hérnia umbilical complicada (KEPERTIS *et al.*, 2020; SAIFEE *et al.*, 2022).

Diagnóstico

A Hérnia Umbilical em crianças, na maioria dos casos, é diagnosticada clinicamente e é caracterizada como uma saliência na região do umbigo, resultante da protrusão de conteúdo abdominal através de um defeito de fechamento do anel umbilical. Em recém-nascidos e lactentes, é essencial que seja feita uma avaliação clínica minuciosa, por meio da inspeção e palpação do abdômen, para confirmar o diagnóstico, levando-se em consideração sinais como inchaço na região umbilical (tumefação umbilical), redução espontânea ou manual da hérnia (facilidade de empurrar a hérnia de volta para dentro) e a observação de sua acentuação durante episódios de choro ou esforço abdominal (LUCAS *et al.*, 2023).

Nesse viés, a anamnese detalhada desempenha papel crucial na detecção precoce de possíveis complicações, como dor abdominal, episódios de encarceramento ou estrangulamento, além de sintomas gastrointestinais, a exemplo de constipação e vômitos. Consoante a um estudo realizado em Senegal, mais de 90% dos casos avaliados eram sintomáticos — com média de idade de 2,6 anos, variando entre 2 semanas e 15 anos —, sendo a dor e a tumefação, esta última irreversível, os principais motivos de busca por atendimento médico. Tais dados contrastam com países de alta renda, onde a maioria das hérnias umbilicais em crianças é assintomática e o principal fator de encaminhamento é estético (NGOM *et al.*, 2023).

É comum que crianças com essa condição sintomática sintam desconforto e o manifestem de maneiras diferentes, a depender da idade e da capacidade de comunicação. Os bebês, por exemplo, podem ficar irritados ou chorar ao serem tocados na região abdominal, o que pode indicar dor; além disso, costumam apontar o umbigo ou chorar ao usar roupas apertadas. Já as crianças maiores podem relatar frases como “meu umbigo está doendo” ou indicar a presença de protuberância e dor local. Em alguns casos, descrevem sensações de ardência, pressão ou mal-estar ao correr, saltar ou fazer esforço para evacuar. Essas reações, por vezes discretas, exigem atenção redobrada por parte dos pais e profissionais de saúde para que o problema seja identificado precocemente e tratado de forma adequada.

Nos recém-nascidos é preciso distinguir a Hérnia Umbilical de outras condições, como a Hérnia do Cordão Umbilical (HUC), que pode ser confundida com onfaloceles menores; um sinal típico da HUC é a presença de um colar de pele característico entre a parede abdominal e o umbigo. Além disso, outras patologias, como hérnia epigástrica, hidrocele pediátrica, cirurgia prévia de hérnia e varicocele em adolescentes também devem ser consideradas. Nesses casos, exames complementares, como ultrassonografia abdominal, radiografia ou ecocardiografia, podem ser úteis para avaliar o conteúdo herniário, excluir anomalias associadas ou confirmar a viabilidade das alças intestinais antes de uma intervenção cirúrgica (LUCAS *et al.*, 2023; TIWARI *et al.*, 2023).

Por fim, fatores clínicos como a prematuridade e o tamanho do defeito da fáscia abdominal também devem ser levados em conta na avaliação diagnóstica, pois influenciam diretamente a probabilidade de fechamento espontâneo da hérnia. De acordo com um estudo canadense,

recém-nascidos prematuros possuem 80% menos chances de resolução espontânea da hérnia em comparação aos nascidos a termo. Ainda, observou-se que cada milímetro adicional no diâmetro do anel herniário reduz em 5% a chance de fechamento espontâneo, reforçando a importância de mensurar adequadamente o defeito durante o exame físico (KAUR *et al.*, 2021).

Tratamento

O tratamento da Hérnia Umbilical pediátrica varia conforme a idade da criança, o tamanho da anomalia fascial e a presença de sintomas ou complicações associadas. Normalmente, a conduta inicial é esperar, especialmente em casos assintomáticos e com defeitos menores, haja vista que estudos demonstram que mais de 90% das hérnias com anel umbilical menor que 1 cm fecham espontaneamente até os 2 anos de idade. A conduta de esperar até os 4 a 5 anos é amplamente aceita como segura e eficaz, sendo respaldada por diretrizes de diversos centros pediátricos ao redor do mundo (KAUR *et al.*, 2021; LUCAS *et al.*, 2023).

Contudo, a intervenção cirúrgica torna-se indicada em determinadas situações, como em casos de encarceramento, estrangulamento, ruptura, sintomas persistentes, lesão intestinal ou presença de distúrbios genéticos e metabólicos associados — a exemplo de trissomias (13, 18 e 21), síndromes como Beckwith-Wiedemann, Down e Marfan, além de hipotireoidismo e mucopolissacaridoses. Outras indicações incluem deformação fascial persistente após os 5 anos, protrusão volumosa não regressiva após os 2 anos, uso de diálise peritoneal e alterações cutâneas sobre a hérnia, como erosão ou escoriação (LUCAS *et al.*, 2023).

A cirurgia padrão consiste no fechamento primário do defeito fascial por via aberta, geralmente com anestesia geral. O procedimento é

rápido, com duração média inferior a uma hora, e envolve incisão infra-umbilical, dissecação do saco herniário e retorno do conteúdo à cavidade abdominal. A fáscia é suturada com pontos interrompidos ou contínuos, sendo as suturas não absorvíveis preferidas em defeitos maiores ou recorrentes. Em casos selecionados, especialmente em hérnias volumosas ou com fraqueza muscular, pode ser necessário o uso de tela para reforço da parede abdominal, embora essa abordagem seja mais comum em adultos (NGOM *et al.*, 2023).

Técnicas menos invasivas também têm sido estudadas. A abordagem transumbilical tem se mostrado eficaz e com melhores resultados estéticos, com taxas semelhantes de complicações quando comparadas ao método convencional. A abordagem laparoscópica, embora mais demorada e de maior custo, permite avaliação completa da cavidade abdominal e é indicada em casos específicos, como presença de outras anomalias intra-abdominais ou hérnias que retornam (LUCAS *et al.*, 2023).

Apesar da prática comum da cintagem umbilical (faixas umbilicais) em alguns contextos, não há consenso sobre sua eficácia. Embora alguns estudos relatem possível estímulo ao fechamento precoce da hérnia, a técnica está associada a altas taxas de complicações cutâneas, como maceração, escoriação e irritação, afetando até 25% dos pacientes. Assim, devido à falta de evidência robusta e, também, ao curso benigno da maioria das hérnias umbilicais pediátricas, não se recomenda formalmente o uso rotineiro da cintagem como forma de tratamento (LUCAS *et al.*, 2023).

Em resumo, o tratamento da Hérnia Umbilical pediátrica deve considerar a idade, o tamanho do defeito e a presença de sintomas. Entretanto, a maioria dos casos assintomáticos pode ser acompanhada até os 4 a 5 anos, dado o alto

índice de fechamento espontâneo, embora a intervenção cirúrgica seja indicada em casos complicados ou persistentes. No caso das técnicas cirúrgicas abertas (cirurgia convencional), continuam sendo padrão, mas abordagens menos invasivas e estratégias analgésicas modernas têm ganhado espaço. Apesar disso, ainda há falta de consenso quanto ao momento ideal da cirurgia, reforçando a importância da avaliação individualizada.

CONCLUSÃO

A partir dos tópicos abordados nesta revisão, nota-se que a Hérnia Umbilical é caracterizada por uma saliência abdominal, com localização na região mesogástrica. Sendo considerada uma condição frequente entre os adultos, mas significativa na faixa pediátrica. De modo geral, entre as crianças, apresenta-se assintomática, autolimitada e benigna.

Trata-se de um estado originado da influência conjunta de múltiplos fatores etiológicos, que comprometem a estrutura normal da parede abdominal e do anel umbilical. Para diagnóstico, a observação clínica é essencial para identificação precoce, além de também ser útil para a avaliação da necessidade de outros exames, tais como USG ou radiografia, em casos com possíveis complicações.

Logo, conclui-se que a HU tem respaldo na literatura sobre condutas expectantes dentro das faixas etárias apresentadas pelo estudo. A abordagem cirúrgica aberta mantém-se como tratamento preferencial para Hérnia Umbilical caso a deformidade seja persistente ou acompanhada de complicações com o encarceramento ou estrangulamento, por exemplo. Além dessa intervenção, é relevante destacar a laparoscopia e a cirurgia transumbilical, como uma possibilidade de uma terapêutica menos invasiva.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, A. K. *et al.* Spontaneous evisceration of infantile umbilical hernia. *International Journal of Surgery Case Reports*, v. 107, p. 108352, 2023. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108352.
- BOUZADA, J. *et al.* New Insights Into the Development of the Anterior Abdominal Wall. *Frontiers in Surgery*, v. 9, 2022.
- GUO, C *et al.* Umbilical Hernia Repair in Cirrhotic Patients With Ascites: A Systemic Review of Literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, v. 31, n. 3, p. 356-362, 2020. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000891.
- HENRIKSEN, N. A *et al.* European and Americas Hernia Societies (EHS and AHS). Guidelines for treatment of umbilical and epigastric hernias from the European Hernia Society and Americas Hernia Society. *British Journal of Surgery*, v.107, n. 3, p.171-190, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11489>.
- HOLT A. C; BARMANI, S; LESLIE, S. W. Umbilical Hernia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- KAUR, M. *et al.* Predictors of spontaneous resolution of umbilical hernia in children. *World Journal of Pediatr Surgery*, v. 4, n. 3, p. e000287, 2021. DOI: 10.1136/wjps-2021-000287.
- KEPERTIS, C. *et al.* Incarcerated Umbilical Hernia in a 14-Month-Old Female: A Rare Case of Bowel Strangulation. *Pediatric Report*. 2020 Oct 23; v. 12, n. 3, p. 68. DOI: 10.3390/pediatric12030017.
- LUCAS, A. G. T. *et al.* Pediatric Umbilical Hernia. 2023 Nov 18. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- NGOM, G. *et al.* Management of umbilical hernia in African children: The experience of 2146 cases. *African Journal of Paediatric Surgery*, v. 10, n. 3, p. 235, 2013. DOI: 10.4103/0189-6725.120899.
- PECHRIGGL, E. *et al.* Embryology of the Abdominal Wall and Associated Malformations—A Review. *Frontiers in Surgery*, v. 9, 2022.
- SAIFEE, J. *et al.* Incarcerated umbilical hernia in a 22-month-old child. *Journal of Surgical Case Reports*, v. 3, 2022. DOI: 10.1093/jscr/rjac052.
- TIWARI, P. *et al.* Hernia of Umbilical Cord: An Enigma. *African Journal of Paediatric Surgery*, v. 13, n. 4, p. 213, 2016. DOI: 10.4103/0189-6725.194677.
- TSEVGEE, A. *et al.* First Experiences with Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Ulaanbaatar, Mongolia. *International Journal of Neonatal Screening*, v. 7, n. 2, p. 29, 2021.
- WEI, J. *et al.* Identification of fifty-seven novel loci for abdominal wall hernia development and their biological and clinical implications: results from the UK Biobank. *Hernia*, v. 26, n. 1, p. 335, 2021.



Capítulo 2

ABORDAGENS DO PACIENTE PEDIÁTRICO COM ATRESIA BILIAR

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
PEDRO RUAN QUEIROZ ROLIM¹
JOSÉ RAYAN DE MIRANDA CARVALHO¹
LUIZ FELIPE QUEIROZ DIÓGENES¹
IGOR BARBOSA MENDES¹
JOSÉ ATUALPA PINHEIRO LANDIM NETO¹
DENISE ARAÚJO SOUSA DE MACÊDO²
WLADIA GISLAYNNE DE SOUSA TAVARES³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Discente - Residência de Pediatria da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Pediatra e Neonatologista.

Palavras-Chave: Atresia Biliar; Hiperbilirrubinemia; Pediatria.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.2

INTRODUÇÃO

A Atresia Biliar (AB) constitui uma importante doença do período embriogênico, sendo associada a outras malformações da árvore biliar. A principal manifestação clínica da patologia diz respeito ao aumento da concentração sérica da bilirrubina direta, promovida pela colestase na ausência dos canalículos de excreção biliar, resultando na hiperbilirrubinemia neonatal e na expressão da icterícia obstrutiva nas primeiras semanas de vida (ISLEK & TUMGOR, 2022; LAOCHAREONSUK *et al.*, 2022).

A AB é caracterizada patologicamente como uma fibro-obliteração progressiva, somada à autólise das células que constituem os ductos intra-hepáticos e/ou extra-hepáticos no período intrauterino. É destacada, epidemiologicamente, como a principal causa de colestase em lactentes, a qual produz manifestações clínicas fatais e de rápida progressão, a exemplo da cirrose biliar e o óbito perinatal. Na cirurgia pediátrica, corresponde a principal indicação para o transplante hepático, contudo a portoenterostomia hepática de Kasai realizada de forma precoce (3 primeiros meses), tem excelente prognóstico sendo considerado o tratamento de primeira linha, restaurando a função biliar (ISLEK & TUMGOR, 2022; LAOCHAREONSUK *et al.*, 2022; GÜRÜNLÜOĞLU *et al.*, 2022; SO *et al.*, 2023).

A doença permanece com etiopatogenia desconhecida, sendo descrita, na literatura médica, como uma doença multifatorial. Estudos apontam que a Atresia Biliar é mais incidente no oriente ao invés do ocidente, sendo relacionada a fatores étnicos por defeitos no Antígeno Leucocitário Humano (HLA), sugerindo que a molécula HLA dominante em uma população está correlacionada com BA. A doença possui dois fenótipos, o primeiro deles é perinatal (não

sindrômica), cerca de 70-80% dos casos e não se associa a outras malformações, o outro, diz respeito ao fenótipo embriogênico (sindrômico) que acompanha anomalias congênitas, a exemplo do *situs inversus*, anomalias vasculares abdominais e malformações esplênicas causadas por anomalias má-rotação do intestino médio, como a asplenia ou poliesplenia e veia porta pré-duodenal (ISLEK & TUMGOR, 2022; UDOMSINPRASERT *et al.*, 2022).

A AB se manifesta de forma precoce ou tardia, embora os estudos apontem que ela apareça após a Icterícia Fisiológica (2 ao 3 dia de vida) e seja um importante diagnóstico diferencial, assim como a Doença Hemolítica por incompatibilidade Rh ou Sistema ABO e a Icterícia pelo Aleitamento Materno. A clínica da patologia costuma ser a alteração da cor de mucosas e de pele (icterícia), de fezes (acolia) e/ou urina (colúria). É descrito ainda que a alteração nas fezes pode ser despercebida em fases precoces por uso das fraldas e mistura de conteúdo urinário mais escuro com as fezes esbranquiçadas (ISLEK & TUMGOR, 2022).

Além das manifestações clássicas, o paciente com AB pode apresentar parto sem intercorrências, a termo, com peso adequado para idade gestacional e, ganho de peso normal nas primeiras semanas superado a perda ponderal fisiológica. Após as 2 primeiras semanas, o peso costuma diminuir se não forem tratados de forma precoce. Esses recém-nascidos, podem apresentar clínica florida com sangramentos em coto umbilical, mucosas orais e anais, devido à má absorção da vitamina K (lipossolúvel). Tardamente, podem expressar hepatoesplenomegalia e ascite por hipertensão portal refratária à obstrução biliar e cirrose hepática (ISLEK & TUMGOR, 2022; HALDER *et al.*, 2023).

A causa da doença certamente é descrita por gênese dos ductos biliares, sendo ligada, sobre-

tudo, a alterações na placa ductal fetal, a qual normalmente deve passar por uma remodelação em ductos biliares intra-hepáticos do porta hepatis. Sem a remodelação, ou seja, uma malformação na placa ductal (MPD) interfere diretamente na conformação anatômica dos ductos biliares. A inflamação é associada ao processo, embora não haja consenso se ela é a causa da MPD ou uma consequência direta desse evento (ISLEK & TUMGOR, 2022; UDOMSINPRA-SERT *et al.*, 2022).

Novas pesquisas associam o reovírus 3 e rotavírus do grupo C como causa de doença dos ductos biliares na fase intrauterina, por causarem alterações fibro-obliterativas nos ductos, embora não existam relações descritas em humanos propriamente ditas. Enquanto a infecção congênita e transmissão vertical pelos vírus clássicos da Hepatite (HAV, HBV, HCV), com tropismo hepático, não têm relação com a AB. O diagnóstico é amplo e reúne essencialmente exames de imagem, no entanto no pré-natal é extremamente incomum, sendo realizado majoritariamente após o parto com as técnicas de ultrassonografia de alta resolução, ressonância magnética (RM) e imagem nuclear pelo exame do ácido iminodiacético hepatobiliar (HIDA). Pesquisadores defendem que o padrão-ouro para a AB é a Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), enquanto a biópsia é uma exceção sob indicação clínica expressa (ISLEK & TUMGOR, 2022; LAOCHAREON-SUK *et al.*, 2022).

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi revisar na literatura os principais dados ligados à epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e abordagens terapêuticas buscando identificar principais fatores de risco associada ao mau prognóstico e suas formas de intervenção médica.

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão da literatura com base em publicações científicas disponíveis na base de dados PubMed (*Public Medline*), abrangendo o período de 2020 a 2025. Para complementar a análise, e com o objetivo de compreender a perspectiva nacional sobre o tema, também foram consultados os portais oficiais do Ministério da Saúde e fontes de literatura cinzenta.

A estratégia de busca utilizou os descritores "*Biliary atresia*" e "*Hyperbilirubinemia*", combinados por meio do operador booleano "*AND*". Os critérios de inclusão contemplaram: (a) artigos publicados em inglês, espanhol ou português; (b) textos completos com acesso gratuito; e (c) estudos que abordassem diretamente o foco da pesquisa. Foram excluídos comentários, cartas ao editor, revisões de literatura e publicações que não tratassem do tema central.

Os dados extraídos dos artigos foram organizados em uma planilha contendo informações como ano de publicação, autoria, base de dados utilizada e o periódico de origem. A análise e sistematização do material foram feitas com o auxílio do *Microsoft Word*, correlacionando os principais parâmetros encontrados. Após a seleção inicial, os artigos foram lidos na íntegra para extração das informações relevantes. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e estruturados em categorias temáticas, abordando aspectos como epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e opções terapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia

A AB é uma doença colestática neonatal de caráter obstrutivo e progressivo, que se manifesta nas primeiras semanas de vida com um

quadro característico de icterícia persistente, fezes acólicas e urina escura. Fisiopatologicamente, a condição é marcada pela inflamação e obliteração fibroproliferativa dos ductos biliares extra-hepáticos, podendo, em alguns casos, acometer também os ductos intra-hepáticos. Esse processo culmina na interrupção do fluxo biliar, o que compromete a excreção de bilirrubina e de ácidos biliares e promove a evolução para fibrose hepática, cirrose e insuficiência hepática terminal (ISLEK & TUMGOR, 2022).

Dessa forma, a etiopatogenia da AB é considerada multifatorial e ainda não completamente compreendida, envolvendo a interação entre fatores virais, imunológicos, genéticos, embriológicos e ambientais. Nesse caminho, uma das principais hipóteses patogênicas sugere que a doença pode ser desencadeada por infecções virais perinatais, especialmente por agentes como o reovírus tipo 3, rotavírus grupo C e citomegalovírus (CMV). Esses vírus poderiam induzir uma resposta imune exacerbada contra os colangiócitos, promovendo a liberação de citocinas, recrutamento de células inflamatórias e subsequente fibrose dos ductos biliares. Contudo, a associação direta entre um agente viral específico e a etiologia da atresia biliar permanece não comprovada, exigindo mais evidências para confirmação causal (ISLEK & TUMGOR, 2022; FELDMAN *et al.*, 2022).

Sob a ótica imunológica, a resposta inflamatória sustentada é um dos principais motores da progressão da doença. Nesse viés, estudo recente demonstrou que crianças acometidas com essa mazela apresentam níveis elevados de citocinas inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IP-10 e MCP-1, tanto no plasma quanto no tecido hepático. Essas moléculas não apenas promovem o recrutamento de células imuno-competentes para o fígado, mas também ampli-

ficam o estado inflamatório local, estabelecendo um ciclo crônico de inflamação, lesão hepatocelular e remodelação tecidual. Ainda, a superexpressão de IL-8, em particular, mostrou-se associada a piores prognósticos e menor sobrevivência livre de transplante hepático, reforçando o papel de mecanismos imunomediados na destruição das vias em caso de atresia biliar (UDOMSINPRASERT *et al.*, 2022).

Além dos mecanismos inflamatórios, alterações genéticas e embriológicas também têm sido relacionadas à gênese da doença, sobretudo nas formas sindrômicas. Desse modo, mutações nos genes CFC1, PKD1L1, XPNPEP1 e ADD3 – associados ao desenvolvimento do sistema biliar e à orientação do eixo corporal durante a embriogênese – foram identificadas em casos de atresia biliar com situs inversus, poli-esplenia e outras malformações congênitas. Um relato de caso envolvendo a associação entre onfalocele e atresia biliar reforça a hipótese de que defeitos precoces no disco germinativo podem originar múltiplas anomalias embriológicas simultâneas, como anomalias da parede abdominal e interrupção da morfogênese biliar (ROSA *et al.*, 2022; ISLEK & TUMGOR, 2022).

Há ainda evidências experimentais que apontam o meio ambiente como um fator importante na gênese da AB. Assim sendo, um estudo conduzido na Austrália identificou um compoto vegetal chamado biliatresona, derivado de plantas do gênero *Dysphania*, capaz de induzir colangiopatia obliterativa em modelos animais. Essa substância promove lesão colangiocítica por meio da disfunção mitocondrial e dano oxidativo, sugerindo que exposição a toxinas ambientais específicas durante o desenvolvimento fetal pode representar um gatilho em indivíduos geneticamente predispostos. Embora raras, essas evidências ampliam o entendimento de que

a doença pode resultar de múltiplas vias patogênicas que convergem para um processo final comum: a destruição progressiva das vias biliares e a perda da função hepática (ISLEK & TUMGOR, 2022; FELDMAN *et al.*, 2022)

Epidemiologia

A AB é uma das principais causas de colestase neonatal e a indicação mais comum de transplante hepático em crianças, apresentando elevada morbimortalidade quando não diagnosticada e tratada precocemente. Embora seja considerada uma condição rara, sua importância clínica é amplificada pelo curso agressivo e pelo risco significativo de progressão para cirrose e insuficiência hepática terminal. Do ponto de vista epidemiológico, a incidência global da doença varia amplamente, estimando-se que ocorra entre 1 a cada 5.000 a 20.000 nascidos vivos, dependendo da região geográfica e do perfil genético populacional (ISLEK & TUMGOR, 2022; FELDMAN *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, em termos regionais, estudos mostram que países asiáticos, como Japão e Taiwan, apresentam taxas de incidência mais elevadas, com registros de até 1:9.640 e 1,7 a 1,85 a cada 10.000 nascimentos, respectivamente. Já na América do Norte e em países da Europa Ocidental, como Reino Unido e França, os índices variam entre 1:17.000 a 1:22.000 nascidos vivos. Recentemente, dados da Arábia Saudita indicaram uma incidência de aproximadamente 1 caso para cada 44.000 nascidos vivos, o que representa uma das taxas mais baixas já descritas, embora a doença ainda se mantenha como a principal causa de transplante hepático pediátrico no país (ISLEK & TUMGOR, 2022; ABANEMAI *et al.*, 2023).

Ademais, as diferenças nas taxas de ocorrência entre países têm sido atribuídas a múlti-

plos fatores, incluindo variações genéticas, padrões de consanguinidade, exposições ambientais e fatores imunogenéticos, como a presença de alelos HLA específicos que podem modular a suscetibilidade à inflamação autoimune contra os ductos biliares. Nessa linha, a elevada taxa de consanguinidade observada na Arábia Saudita (55%) levanta a hipótese de que mutações ainda não identificadas possam contribuir para a forma congênita da doença, especialmente na presença de anomalias associadas (ABANEMAI *et al.*, 2023).

Em paralelo, a distribuição da atresia biliar também apresenta discrepâncias entre zonas urbanas e rurais, sugerindo que condições ambientais, dietéticas ou infecciosas específicas podem atuar como desencadeadores em populações geneticamente predispostas. Além disso, há uma clara distinção entre as formas perinatal (mais comum e isolada) e embriológica (sindrômica). Em contrapartida, a forma embriológica representa cerca de 10 a 20% dos casos, frequentemente associada a malformações como *situs inversus*, poliesplenia, defeitos cardíacos e vasculares, sendo sugerido que sua origem remonta ao período embrionário precoce (ISLEK & TUMGOR, 2022; ROSA *et al.*, 2022).

No tocante ao sexo e à idade de manifestação, a atresia biliar geralmente se apresenta entre a segunda e a oitava semana de vida, sendo incomum o diagnóstico ao nascimento (na forma sindrômica) ou após os três meses de idade. Não há consenso quanto à predominância por sexo, embora alguns estudos indiquem leve prevalência em meninas. Ainda, a apresentação clínica tende a ser mais precoce e grave na forma embriológica, que frequentemente cursa com anormalidades como *situs inversus*, poliesplenia e malformações vasculares. Por outro lado, a forma perinatal, mais comum, apresenta-se com icterícia persistente, fezes esbranquiçadas

e hepatomegalia progressiva em recém-nascidos previamente saudáveis (ISLEK & TUMGOR, 2022; ABANEMAI *et al.*, 2023).

Por fim, a implementação de programas de triagem neonatal, como o uso de cartões de cor das fezes, tem se mostrado uma tática eficiente para diminuir a idade do diagnóstico e favorecer o prognóstico, especialmente em países como Japão e Taiwan.

Portanto, a antecipação do diagnóstico permite a realização mais precoce da cirurgia de Kasai — idealmente antes dos 60 dias de vida —, o que está diretamente associado ao aumento da sobrevida com fígado nativo (SNL) e à redução da necessidade precoce de transplante hepático. A implantação de medidas semelhantes em países ocidentais tem sido encorajada por sociedades científicas como forma de padronizar o rastreio e otimizar o tratamento precoce (FELDMAN *et al.*, 2022).

Manifestações clínicas

A AB é uma doença progressiva e obstrutiva manifestada nas primeiras semanas de vida. As manifestações clínicas iniciais, apesar de sutis, podem evoluir para um quadro grave de colestase. O primeiro sinal percebido é a icterícia persistente, sem a regressão esperada após o período neonatal fisiológico.

Essa icterícia ocorre por distúrbio na excreção biliar, a partir do acúmulo de bilirrubina conjugada no sangue, o que favorece a ação das enzimas que desconjugam a bilirrubina e a tornam mais passível de reabsorção pela circulação entero-hepática. Diferentemente da icterícia fisiológica, que é transitória e benigna, a icterícia da atresia biliar se mantém e tende a piorar com o tempo (FELDMAN & SOKOL, 2020).

Outro achado marcante é a acolia fecal, ou seja, a ausência de coloração nas fezes, que passam a ter um aspecto esbranquiçado ou acinzentado, que começam a surgir a partir da segunda semana de vida, tornando-se evidente ao completar um mês de vida. Isso ocorre porque a bile, que normalmente pigmenta as fezes, não alcança o intestino devido à obstrução dos ductos biliares. Associado a isso, é comum que a urina se torne escura, pois a bilirrubina que não é eliminada pelas fezes acaba sendo excretada pelos rins. Esses dois achados são pistas importantes para diferenciar a atresia biliar de outras causas de icterícia neonatal (ISLEK & TUMGOR, 2022).

Com o acúmulo progressivo de bile no fígado, a criança começa a apresentar hepatomegalia, que pode ser palpado durante o exame. Em estágios mais avançados, pode haver também esplenomegalia, como consequência da hipertensão portal (ZABEN *et al.*, 2024). Ainda, há o comprometimento do estado geral do lactente, apresentando irritabilidade, dificuldade de ganho de peso e retardo no crescimento, sobretudo pela má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis.

Essa deficiência vitamínica pode se manifestar com sintomas como irritabilidade ocular, atraso no desenvolvimento motor e raquitismo, fraqueza muscular ou distúrbios neurológicos, e sobretudo tendência a sangramentos, como equimoses, sangramento umbilical ou hemorragias gastrointestinais (HEINZ & VITTORIO, 2023).

Por fim, com a progressão do quadro, caso não haja intervenção, a criança pode evoluir com sinais de insuficiência hepática, como ascite, prurido intenso, hipocolesterolemia, distúrbios de coagulação graves e até encefalopatia hepática (ZABEN *et al.*, 2024).

Diagnóstico

O diagnóstico precoce da AB é essencial para otimizar os resultados terapêuticos, especialmente quando a portoenterostomia de Kasai é realizada nas primeiras semanas de vida. A apresentação clínica típica inclui icterícia persistente após a segunda semana de vida, fezes hipocólicas e urina escura, colúria. Esses sinais devem ser prontamente investigados para diferenciar a AB de outras causas de colestase neonatal (DAVENPORT, 2025).

A avaliação laboratorial inicial geralmente revela níveis elevados de bilirrubina direta e gama-glutamiltransferase (GGT). Estudos recentes demonstraram que a GGT possui uma sensibilidade de 81,5% e especificidade de 72,1% para o diagnóstico de AB, enquanto a bilirrubina direta apresenta sensibilidade de 87,6% e especificidade de 59,4% (JIANG *et al.*, 2024).

A ultrassonografia abdominal é o exame de imagem inicial de escolha. Características ultrassonográficas sugestivas de AB incluem a ausência ou atresia da vesícula biliar, presença do sinal do "cordão triangular" e fluxo subcapsular hepático. Avanços tecnológicos, como a elastografia por onda de cisalhamento (SWE), têm melhorado a acurácia diagnóstica. Uma meta-análise recente relatou que a SWE possui sensibilidade de 83% e especificidade de 77% na diferenciação entre AB e outras causas de colestase (ZHOU & ZHOU, 2022).

A cintilografia hepatobiliar com ácido iminodiacético marcado com tecnécio-99m (HIDA) pode ser utilizada para avaliar o fluxo biliar. A não visualização do intestino após 24 horas sugere obstrução biliar. No entanto, devido à possibilidade de resultados falso-positivos em casos de hepatite neonatal severa, seu uso é mais eficaz para excluir a AB do que confirmá-la (DAVENPORT, 2025).

A biópsia hepática continua sendo uma ferramenta valiosa para o diagnóstico de AB. Achados histológicos típicos incluem proliferação de ductos biliares, fibrose periportal e inflamação. Esses achados, quando correlacionados com dados clínicos e de imagem, aumentam a precisão diagnóstica e podem evitar a necessidade de colangiografia intraoperatória (TAM *et al.*, 2024).

Em casos em que o diagnóstico permanece incerto, a colangiografia intraoperatória é considerada o padrão-ouro para confirmação. Este procedimento permite a visualização direta da anatomia biliar, identificando interrupções ou ausência de continuidade entre os ductos hepáticos e o duodeno, confirmando assim a presença de AB (DAVENPORT, 2025).

Recentemente, biomarcadores como a metaloproteinase de matriz 7 (MMP-7) têm sido estudados como ferramentas diagnósticas. A MMP-7 demonstrou sensibilidade de 91,5% e especificidade de 84,3% para o diagnóstico de AB. No entanto, devido à falta de padronização e limitações práticas, seu uso clínico ainda não é amplamente recomendado (JIANG *et al.*, 2024).

Tratamento

O objetivo do tratamento é possibilitar o fluxo adequado da bile, com o intuito de cessar o acúmulo de bilirrubina total e restaurar aos níveis normais (TIDWELL & WU, 2024). Diante disso, a realização da técnica cirúrgica de portoenterostomia de Kasai (KPE) é estabelecida como procedimento primário ao tratamento da AB (ISLEK & TUMGOR, 2022; ROSA *et al.*, 2022; TIDWELL & WU, 2024). Com isso, torna-se aconselhável o uso desse procedimento em até 60 dias após o nascimento da criança para se obter um melhor prognóstico, associado

a uma maior chance de drenagem biliar adequada (ISLEK & TUMGOR, 2022; CHUNG *et al.*, 2021).

O procedimento de Kasai consiste em realizar uma conexão do intestino delgado ao local de maior acúmulo de bile no fígado, o que permite otimizar a drenagem das vias biliares intra-hepáticas diretamente para o intestino delgado. Além disso, a KPE pode ser realizada por laparoscopia, método semelhante à cirurgia aberta, porém que apresentou benefícios extras, oferecendo melhores resultados perioperatórios, como menos transfusões de sangue durante o procedimento e um início mais rápido da alimentação oral pós-operatória, importante na recuperação do paciente (ISLEK & TUMGOR, 2022).

Após a KPE, os níveis de bilirrubina dentro de seis meses após a cirurgia servem como preditores das taxas de sobrevivência do fígado nativo. Assim, para aqueles que não atingem a meta de bilirrubina, a avaliação para o transplante hepático (Tx Hepático) deve ser iniciada (TIDWELL & WU, 2024).

Na maioria das vezes, mesmo em casos bem-sucedidos do procedimento de Kasai, o transplante de fígado é necessário para o tratamento definitivo, pois a KPE tende a melhorar a condição clínica apenas por um tempo limitado, aumentando a sobrevida do fígado nativo e podendo retardar a necessidade de um Tx Hepático até a idade adulta (TIDWELL & WU, 2024). Porém, pelo menos dois terços de todos os pacientes com AB necessitam passar por um Tx de fígado poucos anos após o KPE, sendo a maioria antes do primeiro ano de idade (WESSEL *et al.*, 2021).

Além do tratamento cirúrgico, outros métodos estão sendo estudados como coadjuvantes ao KPE, incluindo imunoglobulina intravenosa,

esteróides, fator estimulador de colônias de granulócitos e N-acetilcisteína. Um ensaio clínico randomizado que utilizou fatores estimuladores de colônias de granulócitos mostrou diminuição da bilirrubina total e frequência de colangite, porém, a maioria dos outros estudos, como o uso de esteroides, ainda não revelou nenhuma confirmação de benefícios (TIDWELL & WU, 2024; CHUNG *et al.*, 2021).

Atualmente, o procedimento de Kasai permanece como opção de tratamento primário principal para AB, entretanto é excluído em situações de diagnósticos tardios, realizando-se unicamente o transplante hepático, este considerado como tratamento definitivo da Atresia Biliar (TIDWELL & WU, 2024; CHUNG *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A AB representa uma das principais causas de colestase neonatal e é a principal indicação de transplante hepático em crianças. Apesar dos avanços no conhecimento médico, sua etiopatogenia permanece incerta, envolvendo fatores genéticos, virais, imunológicos e ambientais. A evolução clínica agressiva da doença, com rápida progressão para cirrose hepática e insuficiência hepática terminal, reforça a importância do diagnóstico precoce e da intervenção imediata.

A realização da portoenterostomia de Kasai nas primeiras semanas de vida, preferencialmente antes dos 60 dias, mostrou-se essencial para restaurar o fluxo biliar e retardar a progressão da doença. No entanto, mesmo com a cirurgia precoce, muitos pacientes necessitam de transplante hepático ao longo da vida, evidenciando a necessidade contínua de acompanhamento especializado e de novas estratégias tera-



pêuticas que possam prolongar a sobrevida com fígado nativo.

Diante disso, reforça-se a necessidade de programas de rastreamento neonatal, especialmente em países onde a doença é menos prevalente, para promover o diagnóstico precoce. A

conjugação de estratégias de diagnóstico rápido, tratamento cirúrgico oportuno e manejo clínico adequado pode reduzir significativamente a morbimortalidade associada à atresia biliar, melhorando os desfechos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABANEMAI, S.A. *et al.* Predictors of biliary atresia outcome: Saudi National Study (2000 – 2018). *Saudi Medical Journal*, v. 44, n. 3, p. 255, 2023. DOI: 10.15537/smj.2023.44.3.20220893.
- DAVENPORT, M. Updates in biliary atresia: aetiology, diagnosis and surgery. *Children*, Basel, v. 12, n. 1, p. 95, 2025. DOI: 10.3390/children12010095.
- CHUNG, P.H.Y. *et al.* Life long follow up and management strategies of patients living with native livers after Kasai portoenterostomy. *Scientific Reports*, v.11, n.1, p. 11207, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-90860-w.
- FELDMAN, A.G. & SOKOL, R.J. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Seminars in Pediatric Surgery*, n. 1, p. 151162, 2022 DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151162.
- GÜRÜNLÜOĞLU, S. *et al.* Ultra-structural and histopathological features of liver biopsy taken during laparotomy to confirm the diagnosis of biliary atresia. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, v. 65, n. 3, p. 572-580, 2022. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_1057_21.
- HALDER, A. *et al.* Differentiating biliary atresia from other causes of infantile cholestasis: An appraisal of the histomorphological changes on liver biopsy. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, v. 66, n. 4, p. 790-798, 2023. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_215_22.
- HEINZ N. & VITTORIO, J. Treatment of Cholestasis in Infants and Young Children. *Current Gastroenterology Reports*, v. 25, n. 11, p. 344-354, 2023. DOI: 10.1007/s11894-023-00891-8.
- ISLEK, A. & TUMGOR, G. Biliary atresia and congenital disorders of the extrahepatic bile ducts. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, v. 13, n. 4, p. 33-46, 2022. DOI: 10.4292/wjgpt.v13.i4.33
- JIANG, J. *et al.* Serum matrix metalloproteinase-7 for discriminating biliary atresia: a diagnostic accuracy and validation study. *Journal of Translational Medicine*, London, v. 22, p. 636, 2024. DOI: 10.1186/s12967-024-05442-x.
- LAOCHAREONSUK, W. *et al.* A novel pathogenesis concept of biliary atresia approached by combined molecular strategies. *PLoS One*, n. 17, n. 11, p. e0277334, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0277334.
- ROSA, J.A. *et al.* Omphalocele and biliary atresia: chance or causality. A case report. *Einstein (São Paulo)*, v. 20, p. eRC0072, 2022. DOI: 10.31744/einstein_journal/2022RC0072.
- SO, K. *et al.* Difficulty in the diagnosis of biliary atresia splenic malformation syndrome in utero. *The Kurume Medical Journal*, v. 68, n. 3.4, p. 265-268, 2023. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS6834011.
- TAM, P.K.H. *et al.* Biliary atresia. *Nature Reviews Disease Primers*, London, v. 10, p. 48, 2024. DOI: 10.1038/s41572-024-00537-7.
- TIDWELL, J. & WU, G.Y. Heritable Chronic Cholestatic Liver Diseases: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, v. 12, n. 8, p. 726, 2024. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00119.
- UDOMSINPRASERT, W. *et al.* Systemic cytokine profiles in biliary atresia. *PLoS One*, v. 17, n. 4, p. e0267363, 2022 DOI: 10.1371/journal.pone.0267363.
- WESSEL, D.V. *et al.* Gut microbiota composition of biliary atresia patients before kasai portoenterostomy associates with long-term outcome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, v. 73, n. 4, p. 485-490, 2021. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003234.



ZABEN, B.A. *et al.* Biliary atresia with rare associations: a case report and literature review. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 86, n. 11, p. 6713-6716, 2024. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002173

ZHOU, W. & ZHOU, L. Ultrasound for the diagnosis of biliary atresia: from conventional ultrasound to artificial intelligence. *Diagnostics, Basel*, v. 12, n. 1, p. 51, 2022. DOI: 10.3390/diagnostics12010051.



Capítulo 3

ABORDAGEM CLÍNICO-CIRÚRGICA DA INTUSSUSCEPÇÃO ASSOCIADA À INFECÇÃO POR ROTAVÍRUS

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
DANIELSON RIPARDO NASCIMENTO¹
JOAQUIM NEWTON BURLAMAQUI FILHO¹
MARIA FERNANDA IZAIAS NOVAIS¹
JOÃO PEDRO DA LUZ MARTINS NEIVA¹
GUILHERME RIBEIRO DE MORAES¹
LABELLE GOMES HOLANDA²
WLADIA GISLAYNNE DE SOUSA TAVARES³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Discente - Residência de Pediatria da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Pediatra e Neonatologista.

Palavras-Chave: Invaginação Intestinal; Rotavírus; Pediatria.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.3

INTRODUÇÃO

A Intussuscepção (IS) é uma condição médica séria caracterizada pela obstrução intestinal aguda. Ela ocorre quando uma parte do intestino se dobra para dentro da seção adjacente, geralmente envolvendo o intestino delgado e raramente o intestino grosso (WILLAME *et al.*, 2020). Os sintomas incluem a “clássica tríade”: dor abdominal, distensão abdominal e fezes com sangue. A intussuscepção pode resultar em obstrução do intestino delgado e, em casos mais graves, pode causar complicações como peritonite ou perfuração intestinal (PILKINGTON *et al.*, 2021).

Quanto à sua epidemiologia, é uma condição que afeta principalmente crianças, com 60% a 70% dos casos diagnosticados em menores de um ano, especialmente entre 5 e 7 meses de idade. A condição é mais comum em meninos, com uma proporção de 3:2 em relação às meninas, e sua incidência varia geograficamente, sendo mais alta na Ásia e similar entre Europa e Estados Unidos, com taxas de 20 a 66 casos por 100.000 pessoas-ano (WILLAME *et al.*, 2020). A causa da IS em crianças geralmente é desconhecida, porém no final da década de 1990, encontrou-se uma relação de risco aumentado nos Estados Unidos, em que se atestou 1 caso de IS para cada 10 mil bebês vacinados contra rotavírus oral (*RotaShield*), o que fez com que ela fosse retirada do mercado e não introduzida em outros países (TATE *et al.*, 2023). O diagnóstico é frequentemente apoiado por imagem médica, preferindo-se ultrassom em crianças e tomografia computadorizada em adultos. Após doenças virais comuns, como as causadas por adenovírus, a IS pode resultar da hipertrofia das placas de Peyer, embora a asso-

ciação com infecção por rotavírus ainda seja limitada (WILLAME *et al.*, 2020).

Ao longo do tempo, é essencial avaliar os benefícios e riscos do programa de vacinação contra o rotavírus. Observações feitas nos primeiros cinco anos após a implementação do programa na Inglaterra indicaram mudanças na idade de ocorrência da infecção, ocorrendo um aumento na idade mediana dos casos e picos epidêmicos em anos alternados, atribuídos principalmente a crianças mais velhas que não foram vacinadas. Em países como a Austrália, assim como em outras nações de alta renda, alguns estudos indicaram um pequeno aumento transitório no risco de intussuscepção nas semanas seguintes à aplicação da vacina, especialmente após a primeira dose. No entanto, pesquisas realizadas em países de baixa e média renda, além de uma revisão sistemática abrangendo dados de 33 países, não identificaram esse risco. Na Austrália, por exemplo, estimou-se um acréscimo absoluto de seis casos de intussuscepção a cada 100.000 crianças vacinadas nas três semanas posteriores à primeira ou segunda dose, o que representa cerca de 14 casos anuais adicionais. Em encontro a isso, uma revisão publicada em 2017 concluiu que o programa de vacinação apresenta elevado benefício global, sendo inclusive considerado economicamente vantajoso para a sociedade (DEY *et al.*, 2025).

A presente revisão de literatura tem por objetivo explorar a compreensão atual sobre a invaginação intestinal, abordando sua etiopatogenia, manifestações clínicas, métodos de diagnóstico e opções de tratamento. Além disso, será analisada a relação entre o rotavírus e a invaginação intestinal, considerando o impacto da vacinação e as implicações para a saúde pública. Para isso, baseando-se na pergunta nortea-

dora: “Quais são os mecanismos subjacentes, as manifestações clínicas, as abordagens diagnósticas e terapêuticas para a invaginação intestinal, e qual é a relação do rotavírus com essa condição?”. A revisão foi conduzida utilizando uma abordagem integrativa, permitindo a inclusão de estudos qualitativos e quantitativos para fornecer uma visão abrangente sobre o tema.

MÉTODO

Para a formulação deste trabalho foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura por meio de publicações científicas presentes no banco de dados da *Public Medline* (PubMed), tendo como recorte temporal publicações feitas nos últimos 5 anos.

Para efetuar a busca no banco de dados, foram empregadas estas palavras-chave: “*intussusception*” e “*rotavírus*”. Tais palavras foram combinadas pelo uso da expressão booleana “*AND*”. Como critérios de inclusão, foram selecionados: 1) acesso gratuito à totalidade do artigo; 2) artigos que abordem a temática da pesquisa em questão. O critério de exclusão foi: artigos cujo conteúdo não possuía resultados relevantes ao objetivo da pesquisa.

Cada artigo do banco de dados foi examinado, por completo, sendo suas informações organizadas em uma planilha que inclui o ano de publicação, os autores, a base de dados e revista ou jornal em que foi veiculado. A compilação dos dados ocorreu no software *Microsoft Office Word*, e as informações foram submetidas a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados.

O processo de síntese dos dados foi conduzido por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, e o resultado dessa análise foi apresentado de maneira dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogenia

A etiopatogenia da invaginação intestinal configura-se como um processo complexo e multifatorial, marcado pela interação de fatores anatômicos, fisiológicos e ambientais. Embora muitos casos permaneçam de natureza idiopática, uma parcela significativa demonstra associação com fatores predisponentes identificáveis, incluindo pontos de gatilho anatômicos e infecções virais (BURNETT *et al.*, 2020). Esta seção visa explorar os principais mecanismos etiopatogênicos da invaginação intestinal, com especial atenção à sua potencial ligação com infecções virais, notadamente o rotavírus e o adenovírus.

Etiopatogenia Associada a Infecções Virais

Infecções virais são reconhecidas na literatura como um fator desencadeante de relevância para a invaginação intestinal, particularmente em lactentes e crianças de tenra idade (BURNETT *et al.*, 2020). Dentre os vírus estudados, o rotavírus e o adenovírus têm recebido atenção considerável em virtude das suas possíveis ligações com a invaginação, tanto na infecção natural quanto em relação à vacinação (no caso do rotavírus) (BURNETT *et al.*, 2020). A natureza precisa e a intensidade dessas associações permanecem sob investigação ativa.

Associação Epidemiológica com o Rotavírus

Trabalhos epidemiológicos investigaram a ligação entre infecção por rotavírus e invaginação intestinal. No entanto, algumas pesquisas (BURNETT *et al.*, 2020) não encontraram relação clara entre o rotavírus natural e a invaginação. Em vez disso, observaram uma ligação mais forte com a vacina contra o rotavírus em certas análises. Estudos de caso-controle reali-

zados em diversas populações, como na África do Sul (PAGE *et al.*, 2023) e na Índia (PRAHARAJ *et al.*, 2024), têm investigado a presença de rotavírus em crianças com invaginação, não encontrando, em seus resultados, uma associação significativa entre a presença do rotavírus e um aumento no risco de intussuscepção (PAGE *et al.*, 2023; PRAHARAJ *et al.*, 2024). É crucial notar que os autores desses levantamentos frequentemente enfatizam a complexidade da etiologia da invaginação e a necessidade de cautela ao inferir uma causalidade direta.

Associação com o Adenovírus:

Observa-se, por sua vez, que a associação da intussuscepção com a infecção por adenovírus possui uma relevância notória. Essa ligação foi mais robusta do que a observada com o rotavírus selvagem nos trabalhos analisados (BURNETT *et al.*, 2020). Esse vírus, conhecido por causar uma variedade de sintomas gastrointestinais e respiratórios, pode, similarmente ao rotavírus, atuar como um fator desencadeante para a invaginação em lactentes e crianças pequenas. A identificação do adenovírus em estudos de caso-controle sugere um possível papel deste vírus na patogênese da invaginação, merecendo consideração em futuras investigações etiológicas.

Mecanismos Fisiopatológicos Propostos:

Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para elucidar a potencial ligação entre a infecção viral e a invaginação intestinal:

A) Infecção por Rotavírus e Disrupção da Homeostase Epitelial: A infecção por rotavírus (RV) tem como alvo primário os enterócitos maduros no epitélio intestinal, levando a uma série de eventos que perturbam a homeostase das células epiteliais intestinais (IECs) (AMIMO *et al.*, 2021). As alterações patológicas in-

cluem atrofia das vilosidades, aumento do turnover das células epiteliais, aumento da apoptose e a formação de grandes vacúolos nos enterócitos (AMIMO *et al.*, 2021). Esses danos podem comprometer a barreira intestinal e induzir respostas imunes que contribuem para a patogênese da invaginação.

B) Rotavírus e Respostas Defensivas do Hospedeiro: As IECs respondem à invasão do rotavírus por meio de mecanismos imunológicos inatos, como a produção de muco e a secreção de citocinas/quimiocinas (AMIMO *et al.*, 2021). Essas respostas, embora protetoras, podem contribuir para a inflamação e alterações na motilidade intestinal.

C) Resposta Imunológica: A análise de perfis de citocinas em crianças com invaginação tem revelado padrões específicos de resposta inflamatória (BESSEY *et al.*, 2021). A investigação da resposta transcriptômica à vacinação contra o rotavírus sugere que a vacina pode, em parte, mimetizar aspectos da infecção natural em termos de ativação de vias imunológicas (GÓMEZ-CARBALLA *et al.*, 2021). Esses achados fornecem pistas sobre a intrincada resposta imunológica envolvida, embora sua contribuição direta para o desencadeamento da invaginação continue sendo investigada.

Em resumo, a etiopatogenia da invaginação intestinal associada a infecções virais parece envolver uma interação complexa entre a infecção (por vírus como o rotavírus e o adenovírus) e a resposta imunológica do hospedeiro, sendo a disrupção da homeostase epitelial e as ações defensivas do hospedeiro mecanismos importantes (AMIMO *et al.*, 2021). Evidências epidemiológicas (PAGE *et al.*, 2023; PRAHARAJ *et al.*, 2024) e investigações da resposta imune (BESSEY *et al.*, 2021; GÓMEZ-CARBALLA *et al.*, 2021) sugerem associações, embora a natureza causal exata continue sendo objeto de in-

investigação. É crucial interpretar essas associações com cautela, reconhecendo a natureza multifatorial da invaginação e a possibilidade de outros fatores contribuintes. A pesquisa contínua é essencial para refinar os mecanismos precisos e identificar fatores de risco.

Manifestações clínicas

A Invaginação Intestinal corresponde majoritariamente a uma patologia pediátrica que ocorre sobretudo no lactente jovem (6 a 18 meses), embora possa ocorrer em todas as faixas etárias. A enfermidade costuma resultar em Abdomo Agudo Obstrutivo, a qual pode cursar com o óbito se não tratada de forma hábil. Nesse debate, a doença é caracterizada pela dobra de porção intestinal sob a porção adjacente, produzindo dor abdominal de caráter visceral e, por conseguinte, difusa devido à inclusão mesentérica consigo (BURNETT; PARASHAR; TATE, 2020; JAIN & HAYDEL, 2023).

Ademais, costuma ser acompanhada de sinais e sintomas característicos de obstrução intestinal, a exemplo da distensão abdominal, náuseas, vômitos e fezes com sangue. No entanto, dentro dos casos de Intussuscepção por Rotavírus, é descrito que a invaginação é uma complicação tardia, a qual ocorre após 1 semana da viremia e do consequente quadro diarreico produzido pelo agente viral. Os autores destacam que surge depois disso a obstipação e, em poucos casos, a expressão de fezes sangüinolentas, como resultado da Invaginação Intestinal, sendo conhecido como o sinal clínico patognomônico da condição “geleia de framboesa/groselha” (JAIN & HAYDEL, 2023).

Ainda a doença pode evoluir com perfuração intestinal com aumento da pressão intra-abdominal e agravar a condição. Além disso, não é raro, ser descrito na literatura a apresentação de pacientes com peritonite e choque séptico estabelecido, acompanhado de hipotensão,

rebaixamento do estado geral e desidratação que aumenta significativamente o risco de óbito (JAIN & HAYDEL, 2023).

Sobre a classificação, existem diversas formas de invaginação, mas a comum é a intestino delgado-grosso, à nível de válvula ileocecal, sendo denominada de ileocecóica. Outros tipos são menos frequentes, como a composta por delgado-delgado e grosso-grosso. O subtipo piloroduodenojejunal é a mais rara vista nos estudos avaliados, sendo comum em faixas etárias mais avançadas e em condições secundárias, causadas principalmente por pólipos pediculados, doença de Ménétrier, hamartomas e tumores estromais gastrointestinais (JAIN & HAYDEL, 2023).

Na história clínica, o paciente dá entrada com dor abdominal periódica, náuseas e vômitos inicialmente alimentares que evoluem de característica para os biliosos (esverdeados). Na clínica pediátrica é possível observar lactentes com expressões álgicas associadas à dificuldade de evacuar, bem como os membros inferiores em direção do peito. A postura antálgica não é contínua, haja vista que o segmento intestinal para de se contrair temporariamente (BODNÁR; KISS; RÉTI, 2020; LI *et al.*, 2023).

A febre não é um sinal constitutivo da doença, todavia, com o processo de isquemia, necrose e perfuração, pode surgir como um alerta de urgência da condição, alertando para a possibilidade de sepse. A avaliação clínica é de suma importância para o tratamento e manejo adequado da situação, sendo também referido pelos pais, a presença de uma massa palpável em quadrante abdominal inferior, localizando o tipo e a forma da intussuscepção (BODNÁR; KISS; RÉTI, 2020; LI *et al.*, 2023).

Diagnóstico

O diagnóstico de intussuscepção intestinal é baseado na análise clínica do paciente e con-

firmada, sobretudo, pela realização de exames de imagem. Nos pacientes pediátricos, os sinais e sintomas característicos, como dor abdominal, associada do choro do infante, massa abdominal palpável e fezes com aspecto de “geleia de framboesa”, sendo este considerado um sinal tardio, são grandes indicativos, mesmo quando surgirem isoladamente, para a realização de ultrassom abdominal, que apresenta. Além disso, crianças letárgicas, mesmo sem os sintomas comuns desta condição, também devem ser investigadas (BODNÁR; KISS; RÉTI, 2020; LI *et al.*, 2023).

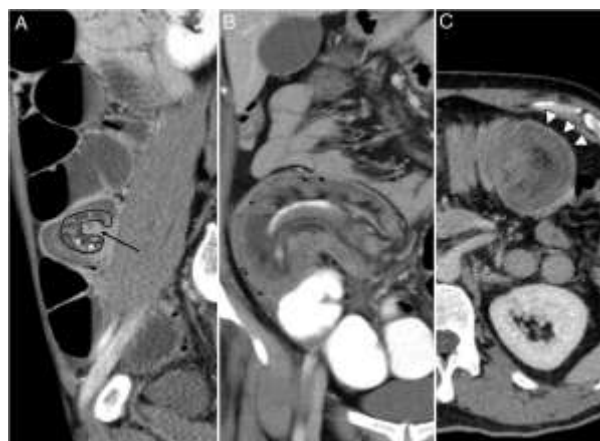
No caso de adultos, a apresentação clínica bastante inespecífica entre os pacientes aliada da raridade dessa condição nesse grupo contribui para a existência de numerosos diagnósticos diferenciais de invaginação intestinal, e consequentemente, para o baixo índice diagnóstico antes de intervenções cirúrgicas. O principal exame de imagem diagnóstico é a Tomografia Computadorizada, que também apresenta utilidade para identificar complicações, sobretudo em casos mais avançados, ligadas à necrose e à isquemia intestinal, por exemplo. Como sinais radiológicos comuns, observados na **Figura 3.1**, cabe citar o “sinal de alvo”, que consiste em anéis concêntricos de diferentes densidades, o “sinal de salsicha” (indicativo de complicações associadas), representando a intercalação de camadas claras, correspondendo à gordura mesentérica não afetada, e escuras, sendo gordura associada a edema. Em casos mais crônicos, pode-se notar também o “sinal de pseudo-rim”, como consequência do edema (MORAIS *et al.*, 2022; GONZÁLEZ-CARRERÓ *et al.*, 2021).

Dentre outros exames de imagem, a ressonância magnética, apesar de possuir sensibilidade comparável à TC, é mais indicada para pacientes mais estáveis. Menos sensível e espe-

cífica que TC e RM, a radiografia simples possui baixos níveis de sensibilidade e especificidade, visto que dificilmente mostra sinais específicos da intussuscepção, mas demonstra utilidade para detectar agravos derivados dessa condição (MORAIS *et al.*, 2022; GONZÁLEZ-CARRERÓ *et al.*, 2021). Por outro lado, a USG, que também apresenta os sinais de “alvo” e de “pseudo-rim” observados na TC, não é tão útil quanto o Raio-X no diagnóstico de complicações, porém tem maior valor para identificar intussuscepção intestinal (GONZÁLEZ-CARRERÓ *et al.*, 2021; BODNÁR; KISS, RÉTI, 2020).

Vale destacar que a abordagem cirúrgica era o principal método diagnóstico dessa condição antes do desenvolvimento das técnicas de imagem, como TC e USG. Além disso, a observação laboratorial de leucocitose, por exemplo, somada à observação clínica do paciente, pode ser útil para o diagnóstico de casos com obstrução intestinal presente (MORAIS *et al.*, 2022). Assim, percebe-se a diversidade de métodos de detecção de intussuscepção.

Figura 3.1 Tomografia Computadorizada em região de Invaginação Intestinal



Legenda: Sinais característicos de intussuscepção intestinal. Da esquerda para a direita: “sinal de alvo”, “sinal de salsicha” e “sinal de pseudo-rim”.

Fonte: González-Carrero *et al.* (2021).

Tratamento

A primeira abordagem terapêutica, na maioria dos casos de intussuscepção, consiste na desinvaginação por meio de enema pneumático ou hidrostático, realizada sob orientação ultrassonográfica, evitando a exposição à radiação ionizante. Podem ser utilizados ar ou solução salina fisiológica, sendo o ar associado a menor risco de complicações em casos de perfuração intestinal. O sucesso do procedimento é indicado pela visualização de ar ou líquido no intestino delgado. Na ausência de evidência ultrassonográfica da passagem de fluido para o íleo, pode-se empregar contraste para realização de irrigoscopia. Quando o enema é realizado com gás, a visualização do apêndice vermiforme na radiografia sugere falha da abordagem conservadora. A taxa de sucesso do procedimento está relacionada a fatores como sedação adequada, experiência do radiologista, controle preciso da pressão do meio utilizado e possibilidade de repetição do método. Em condições ideais, o índice de sucesso ultrapassa 80%. A repetição do procedimento pode ser considerada, dependendo da estabilidade clínica e da resposta do paciente à primeira tentativa, especialmente se houver alteração na configuração da intussuscepção, com taxa adicional de sucesso de aproximadamente 50%. Contudo, essa abordagem é contraindicada em pacientes com sintomas com duração superior a 48 horas, sinais de irritação peritoneal ou hemorragia digestiva maciça, devido ao aumento do risco de insucesso e perfuração intestinal (BODNÁR; KISS, RÉTI, 2020).

O tratamento cirúrgico está indicado nos casos em que a abordagem conservadora é contraindicada ou não obtém sucesso. A cirurgia aberta pode ser realizada por meio de laparotomia transversa direita. Após a identificação e remoção do fator causador, como tumores, a desinvaginação deve ser realizada com cui-

dado, promovendo a redução manual da intussuscepção a partir do segmento distal. Em situações de aderência entre os segmentos intestinais, a ressecção do segmento acometido deve ser considerada. Na presença de peritonite grave, a realização de anastomose primária não é recomendada, sendo preferível a confecção de estoma, embora essa conduta não seja rotineira. A realização de apendicectomia de forma sistemática permanece controversa. Estudos recentes indicam um aumento de até 14% na incidência de câncer colorretal em populações asiáticas submetidas à apendicectomia, o que levanta questionamentos sobre sua indicação indiscriminada (BODNÁR; KISS, RÉTI, 2020).

A cirurgia laparoscópica tem se tornado uma alternativa cada vez mais adotada no manejo da intussuscepção. Nessa abordagem, os segmentos intestinais são cuidadosamente manipulados e separados com o uso de pinças largas e atraumáticas, embora o procedimento deva ser conduzido com cautela devido ao risco aumentado de perfuração intestinal. Apesar da necessidade de conversão para laparotomia em aproximadamente um terço dos casos, a via laparoscópica é considerada segura e eficaz. Entre suas principais vantagens, destacam-se o menor tempo cirúrgico e anestésico, recuperação mais rápida do trânsito intestinal, reinício precoce da dieta e redução do tempo de internação hospitalar (BODNÁR; KISS, RÉTI, 2020).

Atualmente, não há opções medicamentosas com taxa de sucesso considerável. O tratamento medicamentoso pode ser aprimorado com base no conhecimento sobre os arcos reflexos e os neurotransmissores envolvidos. Estudos em suínos demonstram que o relaxamento da válvula ileocecal, induzido pela distensão ileal, pode ser inibido por bloqueadores de receptores e inibidores da óxido nítrico sintase, como o L-NAME. Esse bloqueio pode aliviar

espasmos do íleo e tornar a desinvaginação mais eficaz. Além disso, no modelo com LPS, foi demonstrado que inibidores da ciclooxygenase (como os AINEs) podem prevenir a intussuscepção, o que sugere uma possibilidade terapêutica. Embora o glucagon tenha sido testado anteriormente devido ao seu efeito relaxante sobre o músculo liso, sua eficácia não foi comprovada em estudos clínicos. Ainda não há medicamentos registrados contendo L-NAME, mas seu potencial no tratamento conservador da intussuscepção é promissor (BODNÁR; KISS, RÉTI, 2020).

CONCLUSÃO

À luz das considerações abordadas ao longo desse texto, faz-se possível conceituar o fenômeno da intussuscepção (invaginação) intestinal (IS), sendo analisadas a prevalência maior na primeira infância e sua etiopatogenia, por via idiopática e as suas possíveis associações com rotavírus, a vacina para este, e o adenovírus. É válido lembrar que apesar de haver estudos sugerindo desde desequilíbrios homeostáticos ou imunes como consequência de infecção por rotavírus ou adenovírus, bem como a possibilidade de vacinas para o rotavírus ocasionarem,

por emular uma infecção, quadros de IS, ainda não existem resultados plenamente conclusivos a respeito das reais causas dessa patogenia.

Ademais, foram abordadas manifestações, clínicas como o quadro de abdome agudo obstrutivo, diarreia que evolui para constipação, sem de flatulências, presença de massa salsichoide palpável (geralmente no quadrante inferior direito), além do sinal patognomônico: fezes em framboesas. Aliados a esses achados semiológicos, há o diagnóstico por exames de imagens, sendo mais comum na Pediatria o uso de USG, enquanto para adultos, que geralmente apresentam sintomatologia inespecífica, a TC se faz mais útil.

Por fim, como métodos terapêuticos, utiliza-se como primeira linha na maioria dos casos IS, enema pneumático ou hidrostático, concomitantemente ao uso de USG para orientar o procedimento. Caso esse procedimento apresente contraindicações devido ao quadro do paciente ou não tenha logrado êxito, opta-se então por vias cirúrgicas, geralmente por laparotomia, mas a laparoscopia vem se apresentando como alternativa eficaz e vantajosa. Tratamentos farmacológicos não apresentam eficácia necessária atualmente, mas há perspectivas de progresso.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIMO, J. O.; RAEV, S. A.; CHEPNGENO, J.; *et al.* Rotavirus Interactions With Host Intestinal Epithelial Cells. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 793841, 2021.

BESSEY, T. K.; PARASHAR, U. D.; TATE, J. E.; GRUPO SUL-AFRICANO DE VIGILÂNCIA DE INTUSSUSCEPÇÃO; MADHI, S. A.; JIANG, B.; GROOME, M. J. Cytokine profiles in children with acute intussusception in South Africa. *Cytokine*, v. 146, p. 155639, 2021.

BURNETT, E.; PARASHAR, U. D.; TATE, J. E. Associations of Intussusception With Adenovirus, Rotavirus, and Other Pathogens: A Review of the Literature. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 39, n. 12, p. 1127-1130, 2020.

BODNÁR, D.; KISS, A. L.; RÉTI, G. A gyermekkori invaginatio modern értelmezése és kezelése. *Orvosi Hetilap*, v. 161, n. 32, p. 1331, 2020.

DEY, A. *et al.* Australia's rotavirus immunisation program: impact on acute gastroenteritis and intussusception hospitalisations over 13 years. *Vaccine*, [S.L.], v. 52, p. 126789, abr. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.126789>.

GÓMEZ-CARBALLA, A.; BARRAL-ARCA, R.; CEBEY-LÓPEZ, M.; *et al.* Host transcriptomic response after rotavirus vaccine administration in infants mimicking wild-type infection. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 580219, 2021.

JAIN, S.; HAYDEL, M. J. Child Intussusception. 2023 Apr 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

PAGE, N. A.; *et al.* SOUTH AFRICAN INTUSSUSCEPTION SURVEILLANCE GROUP. Microorganisms Detected in Intussusception Cases and Controls in Children <3 Years in South Africa From 2013 to 2017. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 10, n. 9, p. ofad458, 2023.

PILKINGTON, M. *et al.* Rising Incidence of Childhood Intussusception in Ontario: a population-based study from 1997-2016. *The American Surgeon*, [S.L.], v. 89, n. 1, p. 129, 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/00031348211011139>.

PRAHARAJ, I. *et al.* Infectious etiology of intussusception in Indian children less than 2 years old: a matched case-control analysis. *Intestinal Pathology*, v. 16, n. 1, p. 61, 2024.

TATE, J. e *et al.* Evaluation of Intussusception Following Pentavalent Rotavirus Vaccine (RotaTeq) Administration in 5 African Countries. *Clinical Infectious Diseases*, [S.L.], v. 78, n. 1, p. 210, 19 ago. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad492>.

WILLAME, C.; *et al.* Association between rotavirus gastroenteritis and intussusception: suggested evidence from a retrospective study in claims databases in the united states. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 269, jul. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1770514>.



Capítulo 4

INTOLERÂNCIAS ALIMENTARES: ABORDAGENS CLÍNICA- TERAPÊUTICA

ANA TÉRCIA MENDES CARNEIRO¹
PEDRO HENRIQUE PINHEIRO¹
TATIANE BRITO BEZERRA¹
VALÉRIA DOS SANTOS TURBANO¹
VINICIUS GONÇALVES OLIVEIRA¹
WALLACE RUAN LEITE GOMES¹
TATIANNE RÉGIA GOMES RIBEIRO²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Farmacêutica e Doutora em Ciências Morfológicas.

Palavras-Chave: Intolerância; Lactose; Glúten.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.4

INTRODUÇÃO

A intolerância alimentar é uma reação adversa provocada pela dificuldade ou incapacidade de metabolizar componentes como lactose, glúten e frutose, geralmente devido à deficiência ou ausência de enzimas digestivas específicas. Diferencia-se da alergia alimentar por não envolver o sistema imunológico, causando sintomas predominantemente gastrointestinais, enquanto a alergia pode gerar manifestações imediatas, como urticária e angioedema (BRASIL, 2022).

As Intolerâncias Alimentares representam um importante desafio de Saúde Pública, afetando 15% a 20% da população mundial e comprometendo a qualidade de vida e o estado nutricional. A má absorção da lactose é a mais comum, atingindo cerca de 70% dos adultos, com maior prevalência na Ásia, África e América do Sul (NIH, 2020). Em comparação, as alergias alimentares afetam de 1% a 2% dos adultos e até 10% das crianças (MUTHUKUMAR *et al.*, 2020).

A crescente industrialização alimentar e o consumo elevado de ultraprocessados têm contribuído para o surgimento de novas formas de intolerância ou sensibilidades não alérgicas, ainda pouco descritas na literatura médica (GALLO *et al.*, 2020; CRUZ *et al.*, 2020). Os impactos clínicos são relevantes: pacientes não diagnosticados ou sem tratamento adequado costumam apresentar sintomas crônicos, como dor e distensão abdominal, alterações do hábito intestinal, fadiga persistente e limitações sociais, especialmente, em situações de alimentação fora de casa (BRASIL, 2022; COLELLA; PARISI, 2023).

Diante desse cenário, o presente artigo tem como objetivo analisar criticamente as abordagens clínicas e terapêuticas das intolerâncias alimentares, abordando os principais métodos diagnósticos, estratégias nutricionais e fundamentos científicos que orientam a prática profissional atual, com ênfase nos impactos funcionais, metabólicos e sociais dessas condições.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura com análise de publicações científicas disponíveis nas bases *PubMed* e *SciELO*, abrangendo o período de 2020 a 2025. Para contextualizar a abordagem no Brasil, também foram consultados sites oficiais do Ministério da Saúde e fontes de literatura cinzenta. A pesquisa utilizou os descritores "*Food Intolerance*", "*Lactose Intolerance*", "*Gluten Intolerance*" e "*Fructose Intolerance*", combinados pelo operador booleano "*OR*", conforme a plataforma "*DeCS/MeSH*".

Os critérios de inclusão foram: (a) artigos publicados em inglês, espanhol ou português; (b) acesso gratuito e integral ao texto; e (c) relevância direta com o tema. Foram excluídos comentários, cartas ao editor e estudos não relacionados.

Após a busca, os artigos foram inseridos na plataforma "*Rayyan*" para análise pareada e independente por dois pesquisadores. Na Etapa 1, títulos e resumos foram avaliados conforme os critérios definidos, e conflitos foram resolvidos por um terceiro revisor, de forma cega.

Na Etapa 2, realizou-se a leitura integral dos textos selecionados, os quais totalizaram 25 artigos, incluindo a busca por referências cruzadas. A síntese dos dados foi feita por meio de análise descritiva e quantitativa, com apresentação dissertativa dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Intolerância à Lactose:

A intolerância à lactose (IL) afeta cerca de 70% da população adulta mundial, com variação conforme etnia e região geográfica (FACIONI *et al.*, 2020). É mais comum entre asiáticos, afro-americanos, hispânicos e latinos, e menos prevalente em europeus do norte (MALIK & PANUGANTI, 2023).

Em chineses e japoneses, a atividade da lactase reduz de 80% a 90% nos 3 a 4 anos após o desmame, enquanto em europeus do norte e norte-americanos brancos esse declínio pode levar até 20 anos (MALIK & PANUGANTI, 2023). No Brasil, a prevalência varia entre 45% e 50% (DANI & PASSOS, 2011).

A forma congênita é extremamente rara, com cerca de 40 casos descritos no mundo (MALIK & PANUGANTI, 2023). A IL afeta igualmente homens e mulheres, sendo mais frequente na adolescência ou na vida adulta (DANI & PASSOS, 2011).

Intolerância ao Glúten:

A Doença Celíaca (DC) acomete pessoas de todas as idades e sexos, com maior prevalência no sexo feminino. Embora antes associada a populações brancas de países anglo-saxônicos e nórdicos, hoje é reconhecida como uma condição global, presente em diversas regiões e entre minorias étnicas (DANI & PASSOS, 2011).

Estima-se que cerca de 1% da população mundial seja afetada, com aumento recente devido à ampliação dos testes sorológicos, que facilitam o diagnóstico precoce. Familiares de pacientes celíacos constituem o principal grupo de risco (ZINGONE *et al.*, 2023).

Intolerância à Frutose:

A Intolerância Hereditária à Frutose (IHF) é um distúrbio metabólico raro, com incidência estimada entre 1:20.000 a 1:23.000 nascidos vivos. Costuma-se manifestar entre 4 e 6 meses de idade, com o desmame e a introdução de alimentos contendo frutose e sacarose, podendo ocorrer ainda mais precocemente devido à presença de frutose em fórmulas infantis (KIM *et al.*, 2021).

Embora geralmente diagnosticada na infância, pode permanecer não detectada até a adolescência ou vida adulta, especialmente em indivíduos que seguem dietas restritivas e evitam espontaneamente a ingestão de frutose (ZINGONE *et al.*, 2023).

Fisiopatologia

A intolerância alimentar ou a hipersensibilidade alimentar não alérgica é uma reação adversa aos alimentos que não está relacionada às respostas do sistema imunológico, sendo um quadro habitualmente observado na prática clínica. Apesar disso, nem todos os mecanismos que explicam a intolerância alimentar são totalmente compreendidos. Entre as possíveis causas estão alterações na digestão e absorção dos nutrientes, falhas enzimáticas, disfunções na barreira intestinal, interações químicas com componentes dos alimentos e o acúmulo de gases resultante da fermentação de certos carboidratos no intestino (JANSSON-KNODELL *et al.*, 2023).

Em contraste, a alergia alimentar é definida como uma reação adversa do sistema imune, mediada por imunoglobulinas ou por outros mecanismos imunológicos, causando respostas específicas que ocorrem de forma previsível sempre que o indivíduo é exposto a determinado alimento (GARGANO *et al.*, 2021).

Intolerância à Lactose:

A intolerância à lactose é uma condição clínica que se manifesta por sintomas gastrointestinais após o consumo de alimentos contendo lactose, um tipo de carboidrato presente no leite e seus derivados. Em indivíduos saudáveis, a lactose é quebrada em glicose e galactose pela ação da enzima lactase, localizada na borda em escova do epitélio de revestimento do intestino delgado. Quando há deficiência dessa enzima, seja por causas primárias, secundárias ou congênitas, não ocorre a quebra da lactose em seus derivados, o que impossibilita absorção pelas células intestinais, levando ao surgimento dos sintomas (MALIK & PANUGANTI, 2023).

Diante disso, a deficiência por causas genéticas ou primárias da lactase é a forma mais comum desta condição. Essa redução ocorre de forma natural ao longo da vida, com a atividade da enzima diminuindo gradualmente com o envelhecimento (MALIK & PANUGANTI, 2023).

Já a deficiência adquirida ou secundária da lactase, ocorre quando há danos à mucosa do intestino delgado, geralmente ocasionada por doenças ou condições que afetam diretamente o revestimento intestinal. Esses danos comprometem a produção ou a função da enzima lactase (MALIK & PANUGANTI, 2023).

Por outro lado, a deficiência congênita de lactase é uma forma rara de IL que se manifesta desde o nascimento. Ela é causada por uma mutação genética herdada de forma autossômica recessiva, resultando na produção extremamente reduzida ou ausente da enzima lactase (MALIK & PANUGANTI, 2023).

Intolerância ao Glúten:

A doença por sensibilidade ao glúten é caracterizada por uma resposta imunológica tanto celular quanto humoral desencadeada pela ingestão de glúten, especialmente em pessoas

com predisposição genética. Trata-se de uma condição permanente, na qual o contato com o glúten provoca reações do sistema imune que podem se manifestar de formas variadas, não se limitando apenas ao intestino. A forma mais conhecida e comum é a doença celíaca (DC), em que ocorre uma inflamação e lesão da mucosa do intestino delgado, os danos são mais evidentes no duodeno e jejuno, mas pode ocorrer em outros segmentos e órgãos (SERENA *et al.*, 2020).

A DC desencadeia uma resposta autoimune altamente específica contra o endomísio, um componente estrutural da matriz extracelular presente no tecido conjuntivo do músculo liso. O principal alvo dessa resposta é o antígeno endomísial, identificado como a enzima transglutaminase tecidual (tTG ou TG2). Esta enzima intracelular é amplamente expressa em diversos tipos celulares, incluindo fibroblastos, leucócitos, células endoteliais, musculares lisas e epiteliais da mucosa intestinal (DANI & PASSOS, 2011).

Na DC, a transglutaminase tecidual (tTG) está presente em todas as camadas da parede do intestino delgado, com maior concentração na submucosa. Em situações de inflamação ou lesão tecidual, essa enzima é liberada no ambiente extracelular, onde promove ligações cruzadas entre proteínas da MEC, contribuindo para a sua estabilização. No entanto, esse processo também facilita a modificação de peptídeos derivados do glúten, como o “peptídeo 33-mer”, tornando-os altamente imunogênicos. Esses peptídeos modificados são reconhecidos como antígenos (**Figura 4.1**) pelo sistema imunológico de indivíduos geneticamente predispostos, desencadeando a resposta autoimune característica da DC (DANI & PASSOS, 2011).

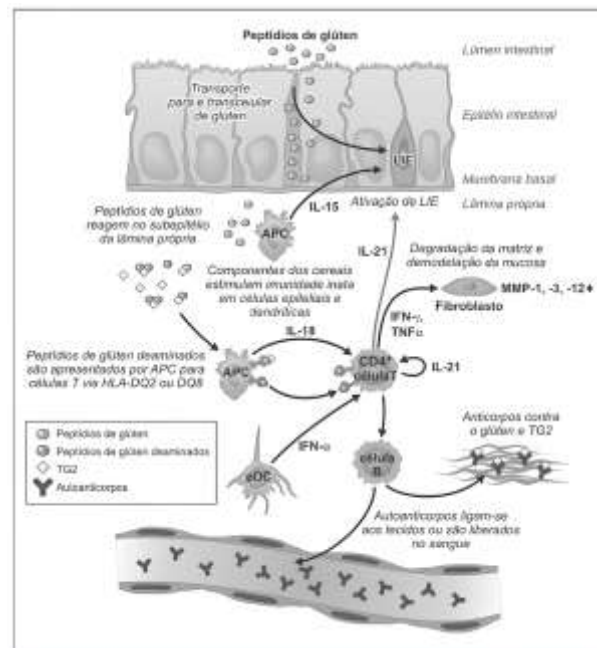
Esses peptídeos, encontrados exclusivamente nas proteínas do glúten (gliadina do tri-

go, hordeína do centeio, secalina da cevada, entre outras) são altamente resistentes à degradação pelas proteases gastrointestinais, o que favorece sua persistência no lúmen do intestino delgado. Isso acarreta uma inflamação crônica mediada por células T resultando em intenso dano na mucosa intestinal (DANI & PASSOS, 2011).

A DC acomete principalmente a região do intestino delgado proximal, local essencial para a absorção de nutrientes. A extensão da lesão intestinal pode variar em cada indivíduo, sendo as lesões mais amplas e severas com maior impacto na absorção e maiores complicações na saúde geral do indivíduo. Em alguns casos, os danos são discretos, exigindo uma análise minuciosa para confirmação diagnóstica. Esses danos levam a uma série de consequências, como perda de nutrientes, excreção de proteínas e minerais no intestino, além do aumento da secreção das criptas intestinais. A diarreia típica da DC tem causas multifatoriais: maior volume de líquido no cólon, aumento de gordura transformada em ácidos graxos com efeito laxativo, alterações hormonais e enzimáticas, além prejuízos na circulação dos sais biliares (DANI & PASSOS, 2011).

O principal defeito de absorção ocorre na fase epitelial da digestão, mas com a progressão da doença, outros processos também são atingidos, como a digestão de gorduras na fase pré-epitelial, na produção de enzimas como a ente-roquinase, além de bloqueios na fase pós-epite-lial devido à inflamação da mucosa intestinal. Além disso, a função de barreira do intestino é comprometida, permitindo a entrada de peptí-deos e proteínas alimentares como as do leite e da soja, o que pode desencadear reações imuno-lógicas com implicações dietéticas importantes (DANI & PASSOS, 2011).

Figura 4.1 Mecanismos da Doença Celíaca.



Legenda: A imagem ilustra a patogênese da doença celíaca, iniciada pela entrada de peptídeos de glúten no intestino delgado, os quais ativam células epiteliais e dendríticas. Esses peptídeos sofrem desaminação pela enzima TG2 e são apresentados a células T CD4⁺ via HLA-DQ2 ou DQ8. Isso desencadeia resposta imune com produção de citocinas inflamatórias (IL-15, IL-21, IFN-γ, TNF-α), ativação de linfócitos intraepiteliais (LIE), degradação tecidual pela ação de metaloproteínases (MMPs) e geração de autoanticorpos contra glúten e TG2, que se ligam aos tecidos ou circulam no sangue.

Fonte: DANI & PASSOS (2011)

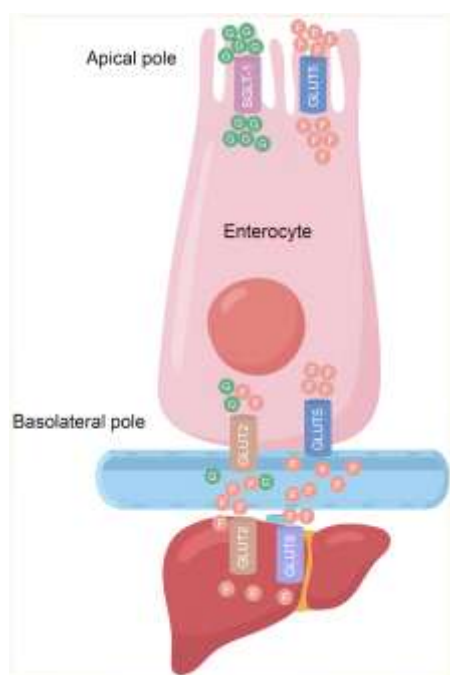
Intolerância à Frutose:

A Intolerância à Frutose é um distúrbio que impede o metabolismo adequado da frutose, um açúcar presente naturalmente em frutas, mel e alguns vegetais, podendo ser hereditário ou não. Normalmente, a frutose é absorvida pelo intes-tino com a ajuda das proteínas transportadoras GLUT5 e GLUT2, e seu metabolismo ocorre principalmente no fígado, rins e intestino delgado (**Figura 4.2**), com a ação de enzimas como frutoquinase, aldolase B e trioquinase (ZINGO-NE *et al.*, 2023).

Sendo assim, em indivíduos com intolerân-cia hereditária à frutose (IHF), há uma deficiên-cia na enzima aldolase B, o que causa o acú-mulo de frutose-1-fosfato (F-1P) nas células. Já

na Intolerância à frutose não hereditária, a fisiopatologia não está relacionada a causas genéticas, mas sim a uma capacidade limitada de absorção da frutose pelos enterócitos, especialmente quando a quantidade de frutose ingerida ultrapassa a capacidade de absorção intestinal (ZINGONE *et al.*, 2023).

Figura 4.2 Mecanismo da Intolerância à Frutose



Legenda: A frutose e a glicose são absorvidas no polo apical do enterócito pelo transportador de glicose (GLUT5) e pelo co-transportador sódio-glicose 1 (SGLT-1), respectivamente. A entrada de frutose do polo basolateral do enterócito é facilitada pelo GLUT5 e possivelmente pelo GLUT2. A captação de frutose pelo fígado se deve principalmente à ação do GLUT2, mas o GLUT8 também pode desempenhar um papel nesse processo.

Fonte: FEBBRAIO; KARIN (2021).

Ademais, a IHF ocorre quando há perda da função da aldolase B, ou seja, quando essa enzima não consegue realizar sua função normalmente. Ela é uma enzima essencial no metabolismo da frutose, atuando principalmente no fígado, rins e intestino delgado, responsável pela quebra da frutose-1-fosfato (F-1P) em dois compostos intermediários, dihidroxiacetona-

fosfato e gliceraldeído, importantes para a produção de energia e formação de glicose e glicogênio. Com a deficiência da enzima aldolase B, a frutose-1-fosfato começa a se acumular nas células, especialmente no fígado, interferindo em processos metabólicos fundamentais, como a gliconeogênese e a glicogenólise. Como consequência, ocorre hipoglicemia, além de uma redução nos níveis de ATP, comprometendo o fornecimento de energia celular. Além disso, parte da frutose pode ser convertida em lactato, contribuindo para o desenvolvimento de acidose metabólica (GAUGHAN *et al.*, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Intolerância à Lactose:

A lactose não digerida segue para o cólon, onde é fermentada por bactérias, resultando na produção de gases (como hidrogênio e metano) e ácidos orgânicos, levando a distensão abdominal, dor, flatulência e diarreia osmótica, além de náuseas e, ocasionalmente, vômitos em indivíduos mais sensíveis (ZINGONE *et al.*, 2023).

Os sintomas da intolerância à lactose surgem entre 30 minutos e 2 horas após o consumo de alimentos com lactose. Incluem cólicas abdominais, inchaço, ruídos intestinais, flatulência e diarreia. A intensidade varia conforme a quantidade ingerida, o grau de deficiência de lactase e a microbiota intestinal. Bifidobactérias e lactobacilos podem reduzir os sintomas ao fermentar parcialmente a lactose amenizando o desconforto (MYSORE *et al.*, 2023).

A expressão dos sintomas varia significativamente entre indivíduos com a mesma deficiência de lactase. Isso se deve à adaptação da microbiota, à sensibilidade visceral e a fatores psicológicos que influenciam a percepção da dor. Pacientes com distúrbios funcionais, como a síndrome do intestino irritável (SII), costumam

relatar sintomas mais intensos mesmo com doses de lactose toleradas por pessoas sem SII (ZINGONE *et al.*, 2023).

Embora os sintomas sejam principalmente gastrointestinais, alguns indivíduos relatam manifestações sistêmicas como cefaleia, fadiga e dificuldade de concentração. Esses sintomas, porém, requerem uma explicação fisiopatológica convincentes e podem estar mais associados ao efeito nocebo do que a um efeito direto da lactose (ZINGONE *et al.*, 2023).

Intolerância ao Glúten:

As manifestações gastrointestinais são mais comuns, especialmente nas formas clássicas. A diarreia crônica é o sintoma principal, com fezes volumosas, pastosas, oleosas, espumosas e fétidas. Distensão abdominal é frequente e, em crianças, pode ser um dos primeiros sinais. A dor, quando presente, localiza-se no intestino delgado. Também podem ocorrer náuseas, vômitos, constipação e dispepsia, muitas vezes confundidas com a síndrome do intestino irritável (DANI & PASSOS, 2011).

Em crianças, a doença pode surgir precocemente após a introdução de cereais, com sinais como baixo ganho de peso, atraso no crescimento, anorexia, irritabilidade e, nos casos graves, caquexia. Em adultos, a manifestação costuma ser mais lenta, aparecendo na terceira ou quarta década, muitas vezes após gestação ou infecções. Em idosos, o início pode ser tardio, com sintomas leves ou extraintestinais (DANI & PASSOS, 2011).

A DC pode prejudicar a absorção de nutrientes e causar sintomas extraintestinais. Entre eles estão fadiga, fraqueza muscular, câibras, perda de peso, anemia ferropriva, osteopenia, osteomalácia, neuropatia periférica, ataxia, depressão e ansiedade. Também pode afetar os sistemas endócrino e reprodutivo, levando a

amenorreia, infertilidade e hipogonadismo (DANI & PASSOS, 2011).

Clinicamente, a DC apresenta quatro formas principais: clássica, não clássica, latente e assintomática. A forma clássica envolve má absorção severa; a não clássica apresenta sintomas digestivos leves ou manifestações extraintestinais. A forma latente ocorre em indivíduos com mucosa normal, mas risco de desenvolver lesões. Já a assintomática é identificada por triagem, com alterações histológicas mesmo sem sintomas (DANI & PASSOS, 2011).

Além dos sintomas físicos, a doença celíaca impacta significativamente a saúde psicológica e social. A necessidade de adesão rigorosa à dieta sem glúten pode gerar estigmatização, ansiedade alimentar, hipervigilância e distúrbios como o TARE (Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo). Indivíduos com DC apresentam maior risco de depressão, ansiedade e distúrbios de imagem corporal, especialmente após o diagnóstico, com a recuperação do peso e do metabolismo. A ameaça constante de contaminação cruzada e a dificuldade em identificar traços de glúten em produtos industrializados geram insegurança alimentar e favorecem o isolamento social. Esse cenário de vigilância contínua em ambientes escolares, profissionais e sociais contribui para comportamentos alimentares disfuncionais e compromete negativamente a qualidade de vida relacionada à alimentação (*FRQoL, Food-Related Quality of Life*) (COBURN *et al.*, 2022).

Intolerância à Frutose:

As manifestações clínicas iniciais incluem náuseas, vômitos, letargia, sudorese fria, dor abdominal, distensão e hipoglicemia após o consumo de frutose, presente em doces, frutas e alimentos processados. Em bebês, os sintomas surgem geralmente entre 4 e 6 meses. Pode ha-

ver hepatomegalia, icterícia e sinais de disfunção hepática ou renal. Nos casos mais graves, há falha de crescimento e atraso no desenvolvimento (KIM *et al.*, 2021).

A aversão espontânea e duradoura a doces é típica da IHF e pode manter o paciente assintomático por anos, contribuindo para diagnósticos tardios, inclusive na vida adulta. Sem diagnóstico, a ingestão contínua de frutose pode causar lesões hepáticas progressivas (esteatose, fibrose, cirrose) e nefropatia por sobrecarga metabólica (HEGDE; SHARMAN, 2023).

Do ponto de vista bioquímico, o acúmulo de frutose-1-fosfato causa depleção de ATP e fosfato inorgânico, inibindo glicogenólise e gliconeogênese. Isso resulta em hipoglicemia refratária ao glucagon, acidose láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia, hiperalaninemia e hiper magnesemia — base das manifestações metabólicas agudas e crônicas da doença (AHMAD; SHARMA, 2023).

Apesar de rara, a IHF tem excelente prognóstico com diagnóstico precoce e adesão rigorosa à dieta sem frutose, sacarose e sorbitol. Casos graves de hipoglicemia, falência hepática e óbito ocorrem em pacientes não diagnosticados ou expostos a soluções parenterais com sorbitol ou frutose. Por isso, a educação contínua de pacientes e familiares é essencial (HEGDE; SHARMAN, 2023).

DIAGNÓSTICO

Intolerância à Lactose:

O diagnóstico da intolerância à lactose envolve a combinação de sintomas clínicos, testes com ingestão controlada de alimentos e exames fisiológicos, genéticos e, em casos específicos, endoscópicos (AL-BELTAGI *et al.*, 2022). A anamnese deve incluir histórico médico, familiar e hábitos alimentares para identificar a causa da intolerância. No exame físico, é comum

observar distensão abdominal, dor e sensibilidade à palpação (MALIK & PANUGANTI, 2023).

Entre os exames fisiológicos, o teste do hidrogênio expirado é o mais utilizado na suspeita de intolerância à lactose, sendo positivo quando há aumento superior a 20 ppm após ingestão de lactose, indicando hipolactasia (ZINGONE *et al.*, 2023). O teste da intolerância à lactose avalia a glicemia após administração oral de 50 g de lactose, e a ausência de elevação significativa sugere má absorção. A análise do pH fecal (<6,0) e a presença de substâncias redutoras nas fezes também podem auxiliar no diagnóstico (AL-BELTAGI *et al.*, 2022; MALIK & PANUGANTI, 2023).

O teste molecular genético utilizando a técnica de *PCR* (reação em cadeia da polimerase) em tempo real ou sequenciamento do DNA extraído da mucosa bucal ou do sangue, identificam o tipo genético de intolerância à lactose com alta sensibilidade e especificidade (AL-BELTAGI *et al.*, 2022). A biópsia do intestino delgado, por ser invasiva, é raramente indicada, sendo reservada para investigar causas secundárias (MALIK & PANUGANTI, 2023).

Intolerância ao Glúten:

O diagnóstico da Doença Celíaca (DC) envolve a avaliação clínica, exames sorológicos e, quando necessário, a realização de biópsia do intestino delgado, considerada o padrão-ouro. Na endoscopia, devem ser observadas alterações histológicas características, como aumento dos linfócitos intraepiteliais, alongamento das criptas e atrofia das vilosidades intestinais. Os testes sorológicos incluem a detecção dos anticorpos anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) nas classes IgA e IgG, além dos anticorpos antiendomísio IgA (SERENA; D'AVINO; FASANO, 2020).

Intolerância à Frutose:

O diagnóstico de IHF (Intolerância Hereditária à Frutose) baseia-se nos achados clínicos e nas alterações metabólicas após ingestão de frutose, sacarose ou sorbitol (AHMAD; SHARMA, 2023). Os testes incluem triagem com teste de *Benedict* e fita reagente para glicose, visando detectar frutose na urina, além da dosagem de transferrina deficiente em carboidratos (CDT) no soro, útil em pacientes com suspeita clínica ou metabólica de IHF (ZINGONE *et al.*, 2023).

Historicamente, o diagnóstico de IHF era realizado por meio da dosagem da atividade da aldolase B em amostras de biópsia hepática ou pelo teste de tolerância à frutose. As técnicas de biópsia apresentam riscos de dor, sangramento e complicações relacionadas à sedação. Já os testes de intolerância à frutose desencadeiam sintomas agudos, como hipoglicemia, náuseas e vômitos. Atualmente, esses exames invasivos são frequentemente considerados desnecessários, uma vez que o teste genético para IHF é mais seguro, rápido e eficaz (KIM *et al.*, 2021). Trata-se de um exame altamente específico, sensível e não invasivo, cujo principal objetivo é identificar variantes patogênicas (ou provavelmente patogênicas) bialélicas no gene *ALDOB* (ZINGONE *et al.*, 2023).

Contudo, a dosagem de aldolase B em tecido hepático congelado pode ser uma alternativa diagnóstica útil em casos sugestivos de IHF nos quais os teste genéticos não identificaram variantes patogênicas bialélicas no gene *ALDOB* (GAUGHAN *et al.*, 2021).

Tratamento

O manejo clínico das intolerâncias alimentares exige abordagem individualizada, considerando o tipo de distúrbio, gravidade dos sintomas e possíveis deficiências nutricionais associadas.

Intolerância à Lactose:

No caso da intolerância à lactose (IL), a redução do consumo de laticínios é a principal recomendação inicial. Entretanto, a eliminação total desses alimentos pode ser desnecessária na maioria dos casos, uma vez que muitos indivíduos toleram até 12 g de lactose quando consumida com outros alimentos (FACIONI *et al.*, 2020; AL-BELTAGI *et al.*, 2022). Estratégias eficazes incluem o uso de enzimas exógenas, como a lactase, e a introdução gradual de alimentos com baixos teores de lactose. Além disso, o consumo de produtos fermentados contendo cepas probióticas, como *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* e *Bifidobacterium animalis spp. lactis*, demonstrou efeitos benéficos sobre sintomas como dor abdominal, flatulência e diarreia, favorecendo a adaptação da microbiota colônica (AHN *et al.*, 2023; FACIONI *et al.*, 2020).

A administração de probióticos tem se destacado como adjuvante promissor no tratamento da IL. Meta-análises recentes indicam redução significativa da sintomatologia, principalmente quando são utilizados probióticos monocepa em doses específicas (AHN *et al.*, 2023). Além disso, há crescente desenvolvimento de produtos fermentados à base de vegetais, como bebidas probióticas de extrato de arroz, que apresentam boa digestibilidade, ausência de lactase, contagem viável de microrganismos funcionais e características sensoriais agradáveis — sendo indicadas não apenas para intolerantes à lactose, mas também para alérgicos às proteínas do leite bovino (BRANDÃO *et al.*, 2021; PONTONIO & RIZZELLO, 2021).

Intolerância ao Glúten:

Na doença celíaca, a única intervenção comprovadamente eficaz é a dieta isenta de glú-

ten, com exclusão total de trigo, centeio e cevada. Embora novas terapias estejam em desenvolvimento — como peptidases (AN-PEP, ALV003, TAK-062), bloqueadores da transglutaminase (ZED1227), probióticos e imunomoduladores (KAN-101, TAK-101) — ainda não substituem a necessidade da dieta rigorosa (GE & CHEN, 2024). A adesão contínua à dieta sem glúten é essencial para evitar complicações nutricionais e autoimunes, sendo também importante o acompanhamento nutricional para suprir eventuais carências (GE & CHEN, 2024).

Intolerância à Frutose:

Na intolerância hereditária à frutose (IHF), o tratamento baseia-se na exclusão rigorosa de frutose, sacarose e sorbitol. A ingestão acidental pode levar a sintomas graves, como náuseas, vômitos, sudorese e hipoglicemia. Dessa forma, o diagnóstico precoce e o acompanhamento nutricional especializado são essenciais para garantir adesão à dieta e prevenir complicações hepáticas e renais (YORI *et al.*, 2023; SHIH *et al.*, 2023; BAKER *et al.*, 2023). Além disso, é recomendado o uso de suplementos vitamínicos e monitoramento metabólico regular, principalmente em crianças em fase de crescimento.

CONCLUSÃO

As Intolerâncias Alimentares, embora distintas em sua etiologia e manifestações, representam desafios significativos para a saúde pública, pois compartilham o potencial de comprometer significativamente a saúde e o bem-estar dos indivíduos afetados. Condições como a intolerância à lactose, a intolerância ao glúten e a intolerância à frutose demandam atenção multiprofissional, desde o diagnóstico preciso até o acompanhamento nutricional contínuo.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como a identificação precoce dos sintomas e o manejo dietético individualizado, são fundamentais para prevenir complicações metabólicas e psicossociais. Além disso, a crescente produção científica e o desenvolvimento de terapias complementares, como o uso de probióticos e suplementos enzimáticos, abrem caminhos para abordagens mais eficazes e adaptadas às necessidades de cada paciente.

Diante disso, destaca-se a importância da educação em saúde, da atualização profissional e da promoção de políticas públicas voltadas ao reconhecimento e tratamento das intolerâncias alimentares como parte integrante da atenção integral à saúde.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- AHMAD, U.; SHARMA, J. Deficiência de Frutose-1-Fosfato Aldolase. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- AHN, S. I. *et al.* Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: a meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, v. 106, n. 7, p. 4489–4501, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22762>.
- AL-BELTAGI, M. *et al.* Cow's milk-induced gastrointestinal disorders: from infancy to adulthood. *World Journal of Clinical Pediatrics*, v. 11, n. 6, p. 437–454, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v11.i6.437>.
- BAKER, S. S. *et al.* Intolerância Hereditária à Frutose. In: ADAM, M. P. *et al.* (org.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2024.
- BRANDÃO, H. C. A. D. N. T. M. *et al.* Bebida fermentada probiótica de extrato de arroz: uma alternativa alimentar aos intolerantes à lactose e alérgicos às proteínas do leite bovino e da soja. *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 24, e2020119, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.11920>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de orientação sobre alergias e intolerâncias alimentares*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/promocao-da-saude/guias-alimentares>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- COBURN, S. *et al.* Psychological considerations for food intolerances: celiac sprue, eosinophilic esophagitis, and non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology Clinics*, v. 51, n. 4, p. 753–764, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2022.07.003>.
- COLELLA, M.; PARISI, C. A. S. Intolerância alimentar. *Revista Alergia México*, v. 70, n. 4, p. 265–268, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v70i4.1337>.
- CRUZ, R. M. *et al.* Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 12, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/XVPR6xTdLqhnRvhCsfqrjRz/>.
- DANI, R.; PASSOS, M. C. F. *Gastroenterologia Essencial*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. E-book. ISBN: 978-85-277-1970-4. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-1970-4/>.
- FACIONI, M. S. *et al.* Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *Journal of Translational Medicine*, v. 18, n. 1, p. 260, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02429-2>.
- FEBBRAIO, M. A.; KARIN, M. “Sweet death”: Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. *Cell Metabolism*, v. 33, n. 12, p. 2316–2328, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.004>.
- GALLO, M. *et al.* Relationships between food and diseases: what to know to ensure food safety. *Food Research International*, v. 137, p. 109414, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109414>.
- GARGANO, D. *et al.* Food allergy and intolerance: a narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1638, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051638>.
- GAUGHAN, S.; AYRES, L.; BAKER, P. R. II. Hereditary Fructose Intolerance. In: ADAM, M. P. *et al.* (org.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2025. Atualizado em: 18 fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333438/>.
- GE, H. J.; CHEN, X. L. Advances in understanding and managing celiac disease: pathophysiology and treatment strategies. *World Journal of Gastroenterology*, v. 30, n. 35, p. 3932–3941, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i35.3932>.
- HEGDE, V.; SHARMAN, M.; SHIH, HUENG-CHUEN. Intolerância Hereditária à Frutose. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557429/>.



JANSSON-KNODELL, C. L. *et al.* Associations of food intolerance with irritable bowel syndrome, psychological symptoms, and quality of life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 20, n. 9, p. 2121–2131.e3, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.021>.

KIM, M. S. *et al.* Intolerância hereditária à frutose diagnosticada na idade adulta. *Gut and Liver*, v. 15, n. 1, p. 142–145, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl20189>.

MALIK, T. F.; PANUGANTI, K. K. Lactose Intolerance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

MUTHUKUMAR, J. *et al.* Food and food products associated with food allergy and food intolerance – an overview. *Food Research International*, v. 138, parte B, p. 109780, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109780>.

MYSORE SAIPRASAD, S.; MORENO, O. G.; SAVAIANO, D. A. A narrative review of human clinical trials to improve lactose digestion and tolerance by feeding Bifidobacteria or galacto-oligosaccharides. *Nutrients*, v. 15, n. 16, p. 3559, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15163559>.

PONTONIO, E.; RIZZELLO, C. G. Milk alternatives and non-dairy fermented products: trends and challenges. *Foods*, v. 10, n. 2, p. 222, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10020222>.

SERENA, G.; D'AVINO, P.; FASANO, A. Doença celíaca e sensibilidade ao trigo não celíaca: estado da arte das terapias não dietéticas. *Frontiers in Nutrition*, v. 7, p. 152, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00152>.

ZINGONE, F. *et al.* Myths and facts about food intolerance: a narrative review. *Nutrients*, v. 15, n. 23, p. 4969, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15234969>.



Capítulo 5

ABORDAGENS DO PACIENTE COM SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL (SII)

RAUL BERNARDO RIBEIRO¹
ANTÔNIO MOISÉS DE AMORIM¹
JOÃO RIKARDO FERREIRA CABRAL¹
LORRANA POMPEU ANASTACIO¹
DANIELSON RIPARDO NASCIMENTO¹
GABRIEL MOTA ALENCAR²
JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS³
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Discente – Medicina da Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato, Ceará, Brasil.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Gastroenterologista.

Palavras-Chave: Síndrome do Cólon Irritável; Revisão de Literatura; Gerenciamento Clínico.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.5

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Intestino Irritável (SII), também conhecida como síndrome do cólon irritável, é um distúrbio crônico no Trato Gastrointestinal (TGI), caracterizado por hábitos intestinais alterados, dor intermitente e outros sintomas gastrointestinais, como inchaço e flatulência (RIBEIRO *et al.*, 2011; CAIXETA *et al.*, 2024; ENCK *et al.*, 2016). Outros achados clínicos podem se manifestar concomitantemente a essa doença, como refluxo gastroesofágico, sintomas geniturinários, fibromialgia e dor de cabeça, embora menos comumente (ADRIANI *et al.*, 2018; SAHA, 2014). A SII é classificada em sub-tipos, com base no padrão predominante de fezes, incluindo SII com diarreia (SII-D), SII com constipação (SII-C) e SII com padrões intestinais mistos de constipação e diarreia (SII-M) (BRUNO; CARSON; FLORES, 2017; SAHA, 2014). No entanto, pacientes com um padrão predominante podem alternar-se com outro padrão, o que pode complicar sua classificação (TALLEY, 2016). É uma condição de saúde que afeta consideravelmente a qualidade de vida das pessoas acometidas, principalmente as mulheres, uma vez que é o público com maior número de casos (ROISINBLIT, 2012; HUANG *et al.*, 2023), além de gerar grandes impactos econômicos e financeiros para os sistemas públicos e privados de saúde no mundo inteiro (WEBER; WEBER; FERAZ, 2022; HUANG *et al.*, 2023).

Diante desse contexto, o presente estudo objetiva abordar a Síndrome do Intestino Irritável de maneira abrangente, discutindo seus aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, manifestações clínicas, diagnósticos e terapêuticos.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, realizada com base na literatura em literatura cinzenta e artigos obtidos na plataforma da PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Todos os descritores foram obtidos no acrônimo de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH). Na plataforma BVS e SciELO, foram utilizados os descritores “Síndrome do Intestino Irritável” e “Síndrome de Cólon Irritável”, os quais foram combinados entre si com o operador booleano “OR”. Já na plataforma da PubMed, foi utilizado o descritor “*Irritable Bowel Syndrome*”.

No decorrer do estudo foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos de acesso integral e gratuito; escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; e publicados nos últimos 20 anos (2006-2025). Ademais, foram definidos como critérios de exclusão: Estudos não publicados; não disponíveis na íntegra e fora do escopo abordado por este estudo.

Após a aplicação dos descritores, dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos obtidos foram submetidos. As informações dos artigos selecionados foram organizadas e submetidas a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados a uma análise e leitura minuciosa de seus conteúdos, a fim de extrair informações pertinentes sobre o assunto abordado por este estudo. As informações foram organizadas e apresentadas de forma descritiva em categorias temáticas, incluindo fisiopatologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, que foram abordadas de forma aprofundada no decorrer deste estudo, a fim de garantir uma visão abrangente da temática.

Por se utilizar de dados de natureza pública e gratuita, o presente estudo não necessitou ser submetido e aprovado no comitê de Ética em

Pesquisa, conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A fisiopatologia da Síndrome do Intestino Irritável (SII) é complexa e multifatorial, envolvendo uma intrincada interação entre diversos fatores. No passado, a SII era considerada um distúrbio funcional que não podia ser explicado por doença orgânica ou por uma delas. Ainda que sua etiologia não esteja completamente esclarecida, sabe-se que diversas vias participam na gênese e perpetuação dos sintomas, sendo a hipersensibilidade visceral, a dismotilidade gastrointestinal e a ruptura da barreira epitelial pilares centrais do distúrbio (HUANG *et al.*, 2023).

A comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro, exerce influência direta na motilidade gastrointestinal, na sensibilidade visceral e no estado emocional dos pacientes com SII. Alterações nessa via estão associadas ao estresse crônico, a eventos adversos precoces e a disfunções nas redes cerebrais de saliência, atenção e sensorio-motoras, como também ao aumento da ativação da amígdala e do córtex cingulado anterior, estruturas ligadas à percepção e resposta emocional à dor (MARGOLIS *et al.*, 2021).

Alterações na microbiota intestinal estão entre os fatores mais relevantes. Pacientes com SII apresentam mudanças significativas na diversidade e abundância microbiana, incluindo redução de espécies como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Collisella*, e aumento de enterobactérias e *Escherichia coli*. A fermentação de alimentos não digeríveis gera ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), essenciais à homeostase epitelial, porém, em desequilíbrio, contribuem

para sintomas como dor e distensão abdominal. Além disso, observa-se super crescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), que afeta a digestão e a absorção de nutrientes, sendo frequentemente associado à SII (LOSURDO *et al.*, 2020).

A ativação de vias inflamatórias como *CRF-TLR4* promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias (*TNF- α* , *IL-6*), agravada pela enzima apelin, que reforça um ciclo inflamatório persistente. Isso leva à ruptura da barreira intestinal e facilita a translocação de lipopolissacarídeos (LPS), perpetuando a inflamação e intensificando a hipersensibilidade visceral. Na mucosa de pacientes com SII, a presença de biofilmes também foi identificada, o que pode representar um marcador endoscópico da doença (BAUMGARTNER *et al.*, 2021).

A permeabilidade intestinal aumentada, devido à redução da expressão de proteínas de junções epiteliais como ocludina, ZO-1 e claudinas, é outro achado marcante, sendo influenciada por fatores genéticos, epigenéticos e inflamatórios (GROVER *et al.*, 2024). A deficiência de selênio, por exemplo, mostrou-se associada à indução da SII em estudos populacionais e modelos murinos (HE *et al.*, 2024).

A imunidade inata e adaptativa desempenha papel importante, com destaque para a ativação anormal de mastócitos e o aumento de eosinófilos, sobretudo na SII-D pós-DII. A resposta imune local a antígenos alimentares tem sido implicada na dor abdominal induzida por refeições, sugerindo hipersensibilidade imunológica alimentar (AGUILERA-LIZARRAGA *et al.*, 2021).

A expressão do transportador de recaptação de serotonina (SERT), essencial para a regulação da motilidade intestinal e da percepção da dor, encontra-se alterada na SII. Estudos demonstram que a microbiota intestinal modula

essa expressão por meio da ativação de mastócitos e da produção de prostaglandina E₂, afetando diretamente a sinalização serotoninérgica (GAO *et al.*, 2022).

O eixo microbiota-ácidos biliares-*TGR5* também se mostra relevante, especialmente na SII com predomínio de diarreia. Nessa condição, há aumento da expressão do receptor *TGR5* e maior presença de ácidos biliares fecais, o que afeta a motilidade e secreção intestinal (ZHAN *et al.*, 2024).

A ativação da via *AhR/IL-22*, associada à produção de triptofano e quinurenina, por sua vez, vem sendo estudada como possível alvo terapêutico na SII pós-infecciosa, devido ao seu papel na modulação imunológica e na preservação da integridade da mucosa (MEYNIER *et al.*, 2022).

Outros aspectos neurológicos incluem a ativação exacerbada de áreas cerebrais envolvidas na dor, como córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal, ínsula e cerebelo. Além disso, a mucosa de pacientes com SII apresenta aumento do fator de crescimento nervoso (NGF), particularmente nos mastócitos, o que estimula a proliferação e ramificação de fibras nervosas, contribuindo para a dor crônica e hipersensibilidade visceral.

Do ponto de vista genético, diversos polimorfismos estão envolvidos na SII. Genes relacionados à integridade da barreira epitelial (*CDH1*, *CDC42*), à regulação imune (*IL6*, *IL10*, *TNF*, *TNFSF15*), à sinalização neuronal (*NXPH1*, *SCN5A*) e ao sistema serotoninérgico (*SLC6A4*, *HTR3A*, *HTR3E*, *HTR4*) têm sido associados aos sintomas da doença. Além disso, alterações na expressão de microRNAs, como *miR-29a/b*, *miR-103* e *miR-125b*, modulam receptores sensoriais e proteínas de junção epitelial, reforçando os mecanismos de hipersensibi-

lidade e disfunção da barreira intestinal (ENCK *et al.*, 2016).

Por fim, a homeostase intestinal também depende da integridade das células-tronco intestinais, cuja autorrenovação é promovida pela proteína *TRIM27*, possivelmente afetada na SII (WANG *et al.*, 2023).

Epidemiologia

Cerca de 9 a 23% da população mundial é afetada pela Síndrome do Intestino Irritável (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA, 2009). A prevalência dessa doença varia amplamente entre os diferentes países, pois os critérios diagnósticos e metodológicos podem não terem sido uniformes, mostrando dessa forma, resultados heterogêneos (HUANG *et al.*, 2023; FORD *et al.*, 2020; BLACK & FORD, 2020). Ademais, estatísticas populacionais sobre essa doença na maioria dos países africanos e em muitos países asiáticos são indisponíveis, o que pode indicar a incapacidade de diferenciar entre diarreia infecciosa e SII em países tropicais, especialmente em países com sistemas de saúde precários dificultando o estabelecimento de uma prevalência mundial condizente com a realidade (ENCK *et al.*, 2016).

A SII é a síndrome mais comum de todos os distúrbios gastrointestinais afetando desproporcionalmente 2 vezes mais pessoas do sexo feminino em relação a pessoas do sexo masculino, sendo que essa disparidade pode ser atribuída às diferenças anatômicas, psicológicas e biológicas entre os dois sexos (BRANT *et al.*, 2009; BLACK & FORD, 2020).

Os subtipos da Síndrome do Intestino Irritável (SII) se sobrepõem e se associam a outros distúrbios gastrointestinais, como dispepsia funcional, azia, Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e náusea, além de condições como diarreia, incontinência, dissinergia do asso-

alho pélvico e constipação (YARANDI *et al.*, 2010; FORD *et al.*, 2014). Foi sugerida uma sobreposição entre a Síndrome do Intestino Irritável (SII) e outras doenças inflamatórias intestinais, como a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa, durante as fases de remissão. No entanto, essa relação ainda não é completamente consensual (KEOHANE *et al.*, 2010).

Manifestações clínicas

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma condição funcional crônica com sintomas gastrointestinais e extraintestinais. A dor abdominal recorrente é um dos principais sintomas, geralmente associada à defecação e mudanças nas fezes. Essa dor resulta de hipersensibilidade visceral, causada por alterações na percepção sensorial do trato gastrointestinal, envolvendo a ativação de vias neurais centrais, como os receptores *5-HT2B* nos neurônios sensoriais do cólon (LI *et al.*, 2024). A hipersensibilidade visceral também é intensificada pela resposta imunológica local a antígenos alimentares, promovendo dor após as refeições mesmo na ausência de alergias alimentares clássicas (AGUILERA-LIZARRAGA *et al.*, 2021).

As alterações no hábito intestinal são características da SII, com pacientes podendo apresentar constipação, diarreia ou um padrão misto. Essas mudanças estão relacionadas a desregulações na motilidade intestinal, composição da microbiota, inflamação e disfunção da barreira epitelial. No subtipo diarreico (SII-D), há redução de proteínas de junção celular, como claudina-1 e aquaporina-3, o que aumenta a permeabilidade intestinal e favorece a translocação de substâncias pró-inflamatórias, contribuindo para inflamação e dor (AWAD *et al.*, 2023).

O inchaço abdominal na SII é frequentemente causado pela fermentação de carboidratos difíceis de digerir pelas bactérias intestinais, o que aumenta a produção de gases. A presença

de biofilmes mucosos no intestino, observada por exames endoscópicos, pode agravar o problema ao perturbar o equilíbrio microbiano e promover inflamação persistente (BAUMGARTNER *et al.*, 2021).

Pacientes com SII frequentemente apresentam sintomas extraintestinais, como fadiga, distúrbios do sono, ansiedade e depressão, que estão relacionados à interação complexa entre intestino, microbiota e cérebro, mediada por vias neurais, hormonais e imunológicas (MARGOLIS *et al.*, 2021).

O estresse, por sua vez, exerce influência direta nesse eixo, aumentando a permeabilidade intestinal e alterando a composição da microbiota por meio da ativação da via CRH-CRHR1 mitocondrial (ZHANG *et al.*, 2024). Alterações microbianas também afetam a sinalização de ácidos biliares via o receptor *TGR5*, modulando a motilidade e secreção intestinal, o que contribui diretamente para episódios de diarreia na SII-D (ZHAN *et al.*, 2024).

Pacientes com SII mostram ativação de células T e plasmáticas na mucosa intestinal, levando ao aumento da produção de citocinas inflamatórias, tanto locais quanto sistêmicas. Isso agrava os sintomas gastrointestinais e pode afetar o estado emocional dos pacientes (CHAO *et al.*, 2021; PARDO-CAMACHO *et al.*, 2022). Essa ativação imunológica pode estar ligada a alterações na expressão de microRNAs, como o miR-29b-3p, que atua na via inflamatória *NF-κB-MLCK* promovendo aumento da permeabilidade intestinal (WANG *et al.*, 2023).

A presença de supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) é outra condição frequentemente associada à SII e está ligada a sintomas como dor, distensão e alterações do hábito intestinal. A diferenciação entre SII e SIBO é importante, pois o tratamento antimicrobiano

crobiano direcionado ao SIBO pode resultar em melhora significativa dos sintomas (LOSURDO *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2024).

Estudos também demonstraram alterações histopatológicas na mucosa intestinal de pacientes com SII, como infiltração por células inflamatórias e alterações estruturais do epitélio, embora essas alterações não sejam específicas como nas doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerativa (EJTEHADI *et al.*, 2023).

Diagnóstico

O diagnóstico da SII é clínico e requer a exclusão de outras doenças gastrointestinais. A escolha dos testes necessários depende da situação clínica e dos sintomas do paciente. Como os sintomas individuais têm baixa sensibilidade e especificidade, foram criados critérios diagnósticos que combinam diferentes sintomas para ajudar na identificação da SII (SAHA, 2014).

Os critérios para diagnóstico da Síndrome do Intestino Irritável (SII) foram inicialmente publicados por Manning em 1978, destacando sintomas mais comuns em pacientes com SII. A partir dessa base, foram desenvolvidos os critérios de Roma I, II, III e IV (veja o **Quadro 5.1**), sendo o mais recente publicado em 2016. Esses critérios ajudam a distinguir a SII de outras doenças gastrointestinais (ENCK *et al.*, 2016).

A característica comum em todos esses critérios diagnósticos é dor abdominal e/ou desconforto associado a hábito intestinal anormal (diarreia (fezes soltas e frequentes), constipação (fezes duras e infrequentes) ou alternância de constipação e diarreia). Todos esses critérios exigem uma certa duração e frequência dos sintomas para preencher os critérios diagnósticos para SII; ou seja, os sintomas devem ser crônicos e recorrentes (ENCK *et al.*, 2016).

Quadro 5.1 Critérios de Roma IV para SII

Dor abdominal recorrente em média pelo menos 1 dia/semana nos últimos 3 meses, associada a dois ou mais dos seguintes critérios: - Relacionada à defecação - Associada à mudança na frequência das fezes - Associada à mudança na forma (aparência) das fezes * Critérios preenchidos nos últimos 3 meses com início dos sintomas há pelo menos 6 meses antes do diagnóstico	
SII com diarreia predominante (SII-D)	>25% das fezes escala de Bristol 6 e 7 ou <25% das fezes, escala de Bristol 1 e 2
SII com constipação predominante (SII-C)	>25% das fezes escala de Bristol 1 e 2 ou <25% das fezes, escala de Bristol 6 e 7
SII com hábitos intestinais mistos (SII-M)	>25% das fezes escala de Bristol 1 e 2 ou >25% das fezes escala de Bristol 6 e 7
SII não classificada (SII-U)	Pacientes com sintomas da SII, mas não se encaixam nas classificações anteriores

Fonte: Adaptado de THE ROME FOUNDATION 2016.

Para um diagnóstico preciso da SII, devem ser utilizados os Critérios de Roma IV, juntamente com o histórico do paciente, exame físico (incluindo exame anorretal), exames laboratoriais limitados (como hemograma, proteína C-reativa ou calprotectina fecal, e sorologia para doença celíaca). Quando necessário, conforme as diretrizes, pode-se realizar uma colonoscopia, endoscopia digestiva alta e outros testes, dependendo da idade do paciente, sinais de alarme e histórico familiar (LACY *et al.*, 2016).

O exame físico é essencial para excluir outras causas orgânicas dos sintomas da SII. A ausência de achados objetivos durante o exame físico favorece o diagnóstico de SII. O exame retal digital é importante para identificar defecação dissinérgica ou câncer retal, especialmente em pacientes com constipação. A inspe-

ção perianal também deve ser realizada para descartar fístulas e outras condições anais (ENCK *et al.*, 2016).

Atualmente, não há um teste laboratorial específico recomendado para diagnosticar a SII. Testes sorológicos para doença celíaca podem apresentar alterações em pacientes com sintomas de SII, mas estudos mostram resultados inconsistentes. Níveis de proteína C-reativa (PCR) $\leq 0,5$ mg/dl e calprotectina fecal ≤ 40 μ g/g ajudam a excluir Doença Inflamatória Intestinal (DII). Exames como hemograma e PCR são simples, acessíveis e úteis para auxiliar na avaliação inicial. Quando há suspeita clínica, podem ser incluídos perfil da tireoide, sorologia para doença celíaca (em casos sem constipação) e calprotectina fecal (em suspeitas de inflamação). Análises de fezes são recomendadas em casos de diarreia persistente, especialmente em regiões com alta prevalência de infecções gastrointestinais (ENCK *et al.*, 2016).

Diagnósticos alternativos que devem ser considerados quando os pacientes apresentam sintomatologia da SII incluem doença celíaca, colite microscópica, doença inflamatória intestinal (incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa), má absorção de ácido biliar, câncer colorretal e defecação dissinérgica (CHEY; KURLANDER; ESWARAN, 2015).

Tratamento

O tratamento da SII envolve uma abordagem multidisciplinar, incluindo mudanças no estilo de vida, ajustes na dieta e uso de medicamentos conforme a apresentação clínica da condição (FORD *et al.*, 2020).

Modificações no Estilo de Vida e Dieta:

A primeira linha de tratamento inclui a educação do paciente sobre a SII e a adoção de hábitos saudáveis, como atividade física regular. Estudos indicam que a dieta pode impactar

os sintomas da SII, sendo a dieta pobre em FODMAPs (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis) uma das mais estudadas para alívio dos sintomas (FORD *et al.*, 2020). Além disso, a ingestão de fibras solúveis pode ser benéfica para pacientes com SII-constipação (SII-C), ajudando na melhora do trânsito intestinal (SAHA, 2014).

Uso de Medicamentos:

Os fármacos utilizados no tratamento da SII variam conforme a apresentação clínica. Para SII-diarreia (SII-D), a loperamida pode reduzir a frequência das evacuações. Para SII-C, laxantes osmóticos, como o polietilenoglicol, auxiliam na melhora do trânsito intestinal. Os antiespasmódicos são indicados para alívio da dor abdominal. Além disso, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são recomendados para pacientes com sintomas psicológicos associados, pois modulam a dor visceral e a motilidade intestinal (SAHA, 2014).

Fatores Psicológicos e Relação com o Estresse:

O estresse e as comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e depressão, influenciam diretamente a intensidade dos sintomas da SII. A relação entre o eixo cérebro-intestino e o desenvolvimento da síndrome reforça a necessidade de abordagem psicológica como parte do tratamento (RIBEIRO *et al.*, 2011).

Abordagens Complementares: Quando os tratamentos convencionais não são suficientes, terapias complementares podem ser indicadas. A psicoterapia cognitivo-comportamental e a hipnoterapia apresentam bons resultados na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Além disso, práticas como acupuntura podem auxiliar no controle do estresse, fator essencial para reduzir as crises (HUANG *et al.*, 2023).



Diferenças entre Homens e Mulheres:

Estudos indicam que a SII afeta mais as mulheres do que os homens, havendo diferenças na percepção da dor e na resposta ao tratamento. Os hormônios sexuais femininos parecem influenciar na fisiopatologia da síndrome, tornando as mulheres mais suscetíveis a sintomas exacerbados durante o ciclo menstrual (ROISINBLIT, 2012).

Terapêutica Individual:

O tratamento da SII deve ser individualizado, combinando dieta, medicamentos e suporte psicológico quando necessário. O acompanhamento médico regular é fundamental para monitorar a evolução dos sintomas e ajustar a abordagem terapêutica conforme as necessidades do paciente (FORD *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A Síndrome do Intestino Irritável é um distúrbio gastrointestinal funcional comum, cujas evidências científicas revelam que a interação complexa entre o eixo microbiota-intestino-cérebro, a disbiose intestinal, a inflamação de baixo grau e a permeabilidade intestinal comprometida desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento da SII. Assim, esses fatores, em maior ou menor grau, contribuem para os sintomas característicos da SII, incluindo: dor abdominal recorrente, alterações no hábito intestinal e distensão abdominal. Seu diagnóstico é clínico, baseado nos critérios de Roma IV, e o tratamento deve ser individualizado, envolvendo mudanças no estilo de vida, suporte psicológico e uso de medicamentos conforme os sintomas. A abordagem multidisciplinar e o avanço no entendimento do eixo microbiota-intestino-cérebro são fundamentais para o manejo eficaz da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADRIANI, A *et al.* Irritable bowel syndrome: the clinical approach. *Panminerva Medica*, v. 60, n. 4, p. 213-222, 2018. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03541-3>.
- AGUILERA-LIZARRAGA, J. *et al.* Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature*, v. 590, n. 7844, p. 151-156, 2021. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- AWAD, K. *et al.* Epithelial barrier dysfunction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) via downregulation of claudin-1. *Cells*, v. 12, n. 24, p. 2846, 2023. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- BAUMGARTNER, M. *et al.* Mucosal biofilms are an endoscopic feature of irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 161, n. 4, p. 1245-1256. e20, 2021. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- BLACK, C. J; FORD, A. C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterol Hepatol*, v. 17, n.8, p. 473-486, 2020. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296140/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- BRANDT, L. J *et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, v. 104, n. 1, p. 1-35, 2009. DOI: 10.1038/ajg.2008.122. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19521341/>. Acesso em: 04 abr. 2024.
- BUONO, J. L; CARSON, R.T; FLORES, N. M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*, p. 15-35, 2017. DOI: 10.1186/s12955-017-0611-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196491/>. Acesso em: 28 mar. 2025.
- CAIXETA, A. M. Síndrome do intestino irritável: aspectos patogênicos e terapêuticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, [S. l.]*, v. 6, n. 5, p. 440-447, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n5p440-447. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2048>. Acesso em: 28 mar. 2025.
- CHANG, Wen-Y. *et al.* 5-HT7 receptor-dependent intestinal neurite outgrowth contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Laboratory Investigation*, v. 102, n. 9, p. 1023-1037, 2022. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- CHAO, G. *et al.* Cytokines in the colon, central nervous system and serum of irritable bowel syndrome rats. *European Journal of Medical Research*, v. 26, p. 1-7, 2021. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- EJTEHADI, F. *et al.* Organic colonic lesions in patients with irritable bowel syndrome: A comparative study. *Revista de Gastroenterologia de México (English Edition)*, v. 88, n. 3, p. 208-213, 2023. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- ENCK, P *et al.* Irritable bowel syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 24, n. 2, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.14>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5001845/>. Acesso em: 29 mar. 2025.
- FORD *et al.* Irritable bowel syndrome. *Lancet*, v. 21, P. 1675-1688, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049223/>. Acesso em: 28 mar. 2025.
- FORD, A. C *et al.* Characteristics of functional bowel disorder patients: a cross-sectional survey using the Rome III criteria. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 39, n.3, p. 312-321, 2014. DOI: 10.1111/apt.12573. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308816/>. Acesso em: 05 abr. 2025.
- GAO, J. *et al.* Mucosal serotonin reuptake transporter expression in irritable bowel syndrome is modulated by gut microbiota via mast cell-prostaglandin E2. *Gastroenterology*, v. 162, n. 7, p. 1962-1974. e6, 2022. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- GROVER, M; VANUYTSEL, T; CHANG, L. Intestinal permeability in disorders of gut-brain interaction (DGBI): From bench to bedside. *Gastroenterology*, 2024. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- HE, Z. *et al.* Selenium deficiency induces irritable bowel syndrome: Analysis of UK Biobank data and experimental studies in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 281, p. 116604, 2024. Acesso em: 22 abr. de 2025.
- HUANG, K. Y *et al.* Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 26, p. 4120-4135, 2023. DOI: 10.3748/wjg.v29.i26.4120. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37475846/>. Acesso em: 29 mar. 2025.



KEOHANE, J. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation. *American Journal of Gastroenterology*, v. 105, n.8, p. 1788-1794, 2010. DOI: 10.1038/ajg.2010.156. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20389294/>. Acesso em: 05 abr. 2025.

LI, D. *et al.* Thalamic nucleus reuniens glutamatergic neurons mediate colorectal visceral pain in mice via 5-HT2B receptors. *Neuroscience Bulletin*, v. 40, n. 10, p. 1421-1433, 2024. Acesso em: 22 abr. de 2025.

LI, P. *et al.* Characterization of kynurenine pathway in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *European journal of histochemistry: EJH*, v. 64, n. Suppl 2, p. 3132, 2020. Acesso em: 22 abr. de 2025.

LOSURDO, G. *et al.* The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 10, p. 3531, 2020. Acesso em: 22 abr. de 2025.

LU, S. *et al.* Differences in clinical manifestations and the fecal microbiome between irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *Digestive and Liver Disease*, v. 56, n. 12, p. 2027-2037, 2024. Acesso em: 22 abr. de 2025.

MARGOLIS, K. G.; CRYAN, J. F.; MAYER, E. A. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology*, v. 160, n. 5, p. 1486-1501, 2021. Acesso em: 22 abr. de 2025.

MEYNIER, M. *et al.* AhR/IL-22 pathway as new target for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms. *Gut microbes*, v. 14, n. 1, p. 2022997, 2022. Acesso em: 22 abr. de 2025.

PARDO-CAMACHO, Cristina *et al.* Mucosal plasma cell activation and proximity to nerve fibres are associated with glycocalyx reduction in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: Jejunal barrier alterations underlying clinical manifestations. *Cells*, v. 11, n. 13, p. 2046, 2022. Acesso em: 22 abr. de 2025.

RIBEIRO, L. M *et al.* Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. *Archives of Clinical Psychiatry*, v. 38, n. 2, p. 77-83, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/WMyvnLSqVkJfTkBZb6s8nBM/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

ROISINBLIT, K.C. Irritable Bowel Syndrome in Women. *Journal of Midwifery & Women's Health*, v. 58, p. 15-24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.2012.00200.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23279011/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

SAHA, L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 22, p. 6759-6773, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4051916/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

TALLEY, N. J. Irritable bowel syndrome. *Internal Medicine Journal*, v. 36, n. 11, p. 724-728, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01217.x>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1761148/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

THE ROME FOUNDATION. Rome IV Criteria. Disponível em: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

WANG, J. *et al.* TRIM27 maintains gut homeostasis by promoting intestinal stem cell self-renewal. *Cellular & molecular immunology*, v. 20, n. 2, p. 158-174, 2023. Acesso em: 22 abr. de 2025.

WANG, Y. *et al.* MicroRNA-29b-3p promotes intestinal permeability in IBS-D via targeting TRAF3 to regulate the NF-κB-MLCK signaling pathway. *Plos one*, v. 18, n. 7, p. e0287597, 2023. Acesso em: 22 abr. de 2025.

WEBER, J. B; WEBER, C. B. FERRAZ, A. R. Síndrome do Intestino Irritável: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 18, p. 1-6, 2022. DOI: 10.25248/REAMed.e11009.2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/11009>. Acesso em: 28 mar. 2025.

WILKISON, J. M; GILL, M. C. Irritable Bowel Syndrome: Questions and Answers for Effective Care. *American family physician*, v. 103, n. 12, p. 727-736, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128613/>. Acesso em: 15 abr. 2025

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION. Irritable bowel syndrome: a global perspective. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline* 2009. Disponível em: URL: [http://www.jupiterpharma.in/journalpdf/IBS WORLD GASTRO.pdf](http://www.jupiterpharma.in/journalpdf/IBS%20WORLD%20GASTRO.pdf) 12 Hammer J, Esli.



YARANDI, S *et al.* Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World Journal of Gastroenterology*, v. 16, n. 10, p. 1232-1238, 2010. DOI: 10.3748/wjg.v16.i9.1232. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20222167/>. Acesso em: 05 abr. 2025.

ZHAN, K. *et al.* The function of the gut microbiota–bile acid–TGR5 axis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *MSystems*, v. 9, n. 3, p. e01299-23, 2024. Acesso em: 22 abr. de 2025.



Capítulo 6

ANÁLISE DA FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA DOENÇA HEPÁTICA MEDICAMENTOSA

LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA¹
JOSENIAS MAGALHÃES DE SOUSA FILHO¹
BEATRIZ SOUZA CUNHA¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO²
JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Gastroenterologista.

Palavras-Chave: Gastroenterologia; DILI; Manejo; Hepatite.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.6

INTRODUÇÃO

A Lesão Hepática Induzida por Drogas (do inglês *DILI - Drug-Induced Liver Injury*), ou Hepatite Medicamentosa, alcinha utilizada pela primeira vez na década de 1960, corresponde a um largo espectro de respostas patológicas que acomete o fígado pós-exposição exacerbada a fatores químicos, principalmente, aos metabólitos de fármacos. Essa problemática associada à infecção aguda por Hepatite B é geralmente a causa mais comum de falência hepática aguda nos países desenvolvidos. O quadro patológico instala-se quando o metabolismo das drogas é alterado e tem como reverberação danos ao parênquima hepático em resposta ao estresse oxidativo, à resposta inflamatória e à apoptose (ALLISON *et al.*, 2023).

Nesse sentido, o fígado é considerado o segundo maior órgão do corpo humano, ficando atrás somente da pele, além de ser a maior glândula, com massa total próxima a 1,5 kg. Dentre suas funções, pode-se mencionar o processamento de metabólitos, a neutralização e a eliminação de substâncias tóxicas (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2017). Assim, observa-se a sua importância no desempenho das funções vitais do corpo, uma vez que suas atividades estão atreladas à homeostase do organismo.

No que concerne ao dano hepático associado a medicamentos, utiliza-se globalmente a Escala de Avaliação de Causalidade RUCAM, proposta primariamente no ano de 1993, atualizada em 2016. Esse mecanismo é uma maneira de avaliar a susceptibilidade de um determinado fármaco a ser responsável por certo dano hepático. Leva-se em consideração nessa metodologia diversos aspectos, a exemplo do tempo de início da lesão, do curso subsequente da doença, dos fatores de risco e as medicações de uso concomitante (NIH, 2019).

A DILI pode ser classificada em intrínseca e idiossincrática, a depender da previsibilidade de sua origem etiológica. A primeira, é quando um fármaco ou seus metabólitos, de forma dose-dependente, são responsáveis pela lesão, com previsibilidade. Já a segunda, ocorre quando essa lesão, também originada do uso de medicações, manifesta-se de forma imprevisível. Nesse ínterim, o paracetamol (acetoaminofeno), analgésico antipirético, é considerado o principal responsável por DILI tóxica intrínseca, estando associado a cerca de $\frac{1}{5}$ (um quinto) dos casos de insuficiência hepática aguda em países ocidentais (KOBAYASHI *et al.*, 2023).

No que tange à prevalência de casos, existem inúmeros desafios perante a detecção e notificação, o que dificulta a determinação de sua incidência. Na Europa, com base em estudos populacionais, estima-se que a variação anual de casos encontra-se de 2,3 a 13,9 casos a cada 100 mil habitantes. É válido ressaltar ainda que, embora a maioria dos casos seja associada a medicações prescritas, os suplementos alimentares são considerados os principais causadores de DILI na Ásia (SANDHU & NAVARRO, 2020).

As manifestações clínicas de quadros de Hepatite Medicamentosa variam bastante, sendo relatado desde sintomas e sinais semelhantes àqueles observados em Hepatites Virais até quadros totalmente assintomáticos. As principais características clínicas apresentadas pelos pacientes são icterícia, encefalopatia, hematomas, sangramentos e dor abdominal. As enzimas hepáticas alteradas, mesmo não sendo um marcador específico, continuam sendo consideradas primordiais para o diagnóstico, geralmente com ALT maior ou igual a 5 vezes o limite superior e a relação ALT/ALP maior ou

igual a 5 vezes o valor superior normal (HOSACK *et al.*, 2023).

Dentre as alternativas terapêuticas mais eficientes para o manejo da Doença Hepática Medicamentosa, destacam-se a cessação do uso do medicamento, o que pode reduzir e regredir completamente o dano hepático sem intervenção médica, a utilização de agentes depuradores da droga tóxica, com o uso de carvão ativado para reduzir a sua absorção, caso tenha sido via oral. Em casos clínicos mais graves, a alternativa mais viável e extrema é o prosseguimento para um transplante hepático de emergência, principalmente, em casos associados à hepatite fulminante (HOSACK *et al.*, 2023).

Tendo em vista os aspectos mencionados, portanto, o presente trabalho teve como escopo principal analisar de maneira abrangente a fisiopatologia, a epidemiologia, as alterações clínicas, as técnicas diagnósticas e terapêuticas no manejo da Doença Hepática Medicamentosa.

MÉTODO

Para a construção do presente capítulo de livro realizou-se uma revisão de literatura nas bases de dados científicas: *Public Medline (PubMed)* e *Scientific Library Online (SciELO)* com recorte temporal dos últimos 6 anos (2020 - 2025). Além do mais, utilizou-se as diretrizes oficiais do Ministério da Saúde do Brasil (MS) e a literatura cinzenta mais atualizada no momento da confecção.

No campo de busca das bases de dados apresentadas foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): "*Drug-induced liver injury*" e "*Treatment*". Utilizou-se como alternativa de intersecção dos descritores abordados a expressão booleana "AND". Ademais, foram inseridos como critérios de incorporação: (1) artigos publicados em português, inglês ou espanhol; (2) artigos disponibilizados

de forma gratuita na íntegra; e (3) artigos que contemplavam a temática central da pesquisa. Ademais, foram descartadas cartas ao editor, comentários e demais artigos que fogem do escopo do presente trabalho.

A construção do texto envolveu a análise preliminar do título, resumo e assunto de cada artigo que restou após a aplicação dos critérios de incorporação e exclusão. Com a finalização dessa etapa, os artigos que se enquadram no escopo do tema central foram analisados de forma integral, além de serem inseridos em uma planilha que continha os seus respectivos dados, a exemplo de: ano de publicação, autores, base de dados e periódico. Por fim, a reunião de tais informações deu-se através do software *Microsoft Excel* e *Microsoft Office Word*, os dados foram sintetizados por meio de uma análise quantitativa e descritiva dos estudos selecionados e o seu resultado foi exteriorizado por meio de um texto dissertativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O fígado é um órgão altamente vascularizado que recebe substâncias provenientes da absorção intestinal. Trata-se de uma glândula multifuncional, responsável por desempenhar papéis metabólicos, imunológicos, digestivos e endócrinos. Do ponto de vista metabólico, o fígado atua ativamente na regulação da glicemia, promovendo a síntese ou a degradação do glicogênio em resposta à ação dos hormônios insulina e glucagon. Destaca-se, ainda, sua função na biotransformação, cujo principal objetivo é a desintoxicação do organismo por meio da conversão de compostos potencialmente tóxicos em formas menos ativas ou mais hidrossolúveis, facilitando sua excreção (GUYTON & HALL, 2021).

A função digestiva do fígado está relacionada à produção da bile, fluido responsável pela emulsificação de gorduras no intestino delgado e pela excreção da bilirrubina, produto do catabolismo da hemoglobina. No âmbito imunológico, a atuação hepática ocorre principalmente por meio das células de Kupffer, macrófagos residentes nos capilares sinusoides que fagocitam microorganismos e antígenos oriundos do trato gastrointestinal. Além disso, o fígado participa da indução da tolerância imunológica, limitando respostas inflamatórias exacerbadas e prevenindo reações autoimunes (GUYTON & HALL, 2021).

Por fim, a função endócrina hepática inclui a metabolização de hormônios esteroides, regulando seus níveis circulantes, a ativação da vitamina D, essencial para a homeostase do cálcio, e a produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), responsável por mediar os efeitos anabólicos do hormônio do crescimento (GH) em diversos tecidos (GUYTON & HALL, 2021).

Dentre as diversas funções fisiológicas descritas, destaca-se, pela relevância clínica e toxicológica, a capacidade do fígado de metabolizar xenobióticos. Esses compostos, como fármacos e outras substâncias exógenas, sofrem reações químicas no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, catalisadas principalmente pelas enzimas da superfamília do citocromo P450. O processo de metabolização visa facilitar a excreção renal ou biliar dessas substâncias. No entanto, em determinadas situações, podem ser gerados metabólitos intermediários instáveis e reativos, que interagem com estruturas intracelulares e desencadeiam lesões hepáticas de natureza variada (TIWARI *et al.*, 2025).

A lesão hepática induzida por fármacos (DILI) ocorre, predominantemente, por dois mecanismos fisiopatológicos principais: a lesão

do tipo intrínseca (toxicidade direta) e a lesão idiossincrática. A forma intrínseca é exemplificada pelo paracetamol (acetaminofeno), cuja toxicidade está relacionada à formação do metabólito reativo NAPQI. Esse composto eletrofílico, quando não neutralizado, acumula-se no citoplasma dos hepatócitos, resultando em estresse oxidativo, lesão mitocondrial e necrose celular. A região centrolobular do lóbulo hepático, por concentrar maior atividade do citocromo P450 e apresentar menor oxigenação, é especialmente vulnerável a esse tipo de dano (HAMMER & MCPHEE, 2019; LI *et al.*, 2023).

Já a forma idiossincrática da DILI é caracterizada por sua imprevisibilidade e independência da dose administrada. Essa modalidade de lesão pode ocorrer em indivíduos geneticamente predispostos e resulta da ativação do sistema imune frente a metabólitos intermediários reativos. A bioativação dessas substâncias leva à formação de neoantígenos que irão desencadear respostas imunomediadas, predominantemente por linfócitos T citotóxicos. A inflamação resultante, aliada ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), compromete estruturas intracelulares, especialmente as mitocôndrias, levando à disfunção energética, liberação de sinais pró-apoptóticos e dano hepatocelular difuso (HAMMER & MCPHEE, 2019; JEE *et al.*, 2021).

Os fármacos associados à DILI podem ser categorizados de acordo com o padrão predominante de lesão — hepatocelular, colestático ou misto — e com o nível de risco hepatotóxico descrito na literatura. O padrão hepatocelular é caracterizado por lesão direta aos hepatócitos, as principais células funcionais do fígado, sendo clinicamente associado a elevações acentuadas das enzimas alanina aminotransferase

(ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Essas enzimas participam do metabolismo de aminoácidos e estão normalmente presentes dentro dos hepatócitos. Sua presença aumentada na corrente sanguínea indica dano à membrana celular hepática e consequente liberação para o plasma, funcionando, assim, como marcadores bioquímicos sensíveis de necrose hepatocelular (FRANCIS & NAVARRO, 2024).

Já o padrão colestático envolve prejuízo na formação ou excreção da bile, geralmente nos

canalículos biliares, o que leva à retenção de bilirrubinas e sais biliares. Nesses casos, observa-se elevação predominante da fosfatase alcalina e bilirrubina conjugada, com sintomas como prurido intenso e icterícia mais tardia. O padrão misto, por sua vez, representa uma combinação dos dois anteriores, com alterações laboratoriais e clínicas compartilhadas, e costuma ocorrer em respostas mais complexas à exposição medicamentosa (FRANCIS & NAVARRO, 2024).

O **Quadro 6.1** relaciona essas categorias, os medicamentos e o nível de risco:

Quadro 6.1 Drogas e Padrão de Doenças Hepáticas

		Padrão de Doença Hepática		
		Hepatocelular	Colestática	Mista
Droga	Alto Risco	• Paracetamol • Isoniazida • Macrolídeos • Minociclina • Nitrofurantoína • Anestésicos inalatórios • Fenitoína • Carbamazepina • Valproato • Sulfonamidas • Amiodarona • Alopurinol • AINES • Fluoroquinolonas	• Amoxicilina / clavulanato • Trimetoprima / sulfametoxazol • Esteroides anabólicos / androgênicos • Clorpromazina • Azatioprina • Fenitoína • Fluoroquinolonas • Carbamazepina • Amiodarona • Sulfassalazina	• Azatioprina • Flavacoxibe • Sulfassalazina • Fenitoína • Carbamazepina • Alopurinol • Amiodarona • Fluoroquinolonas
	Baixo risco			

Fonte: adaptado SANDHU & NAVARRO (2020)

Epidemiologia

O padrão epidemiológico da lesão hepática induzida por drogas (DILI) é muito diversificado devido às variáveis demográficas, culturais e às diferentes prescrições de drogas mais utilizadas em cada região. Nesse contexto, os antibióticos ainda são a causa mais comum, chegando a 34,9% dos casos na Europa, EUA e Austrália (ALLISON *et al.*, 2023). No entanto, na atualidade esses padrões têm sido alterados pela relevância de novos agentes terapêuticos e de agentes não convencionais, que vem cres-

cendo mundialmente, o que colabora para o aumento no número de casos da doença (BJORNSSON *et al.*, 2024)

O aumento da ocorrência tem relação com uso mais amplo de terapias imunomoduladoras e de drogas antineoplásicas, especialmente os inibidores de checkpoint imune (ICIs), com frequências que chegam a 8–9% em estudos com pacientes oncológicos, e com o natural envelhecimento populacional, que induz as lesões devido à polifarmácia, pela prescrição mais fre-

quente de múltiplos medicamentos (KABA-YASHI *et al.*, 2023; BJORNSSON *et al.*, 2024; ALLISON *et al.*, 2023).

Os desfechos presentes nos casos de DILI variam bastante. Porém, nessa perspectiva, tem-se observado um aumento na incidência de insuficiência hepática aguda correlata. No Japão, verificou-se um aumento ao longo dos anos na proporção de lesão hepática induzida por drogas entre os casos de insuficiência hepática aguda, em 1998-2003 o índice era de 9,3%, de 2004–2009 passou para 14,6% e no período de 2010–2015 cresceu para 15,5% (KABA-YASHI *et al.*, 2023).

Os medicamentos ainda permanecem como os agentes etiológicos predominantes na indução de lesões hepáticas. No entanto, é válido mencionar a existência e o crescimento de quadros patológicos similares e relacionados a agentes não convencionais, dentre os quais destacam-se: fitoterápicos, suplementação alimentar e em menor escala a vacinação contra COVID-19 (BJORNSSON *et al.*, 2024). Nessa perspectiva, os países asiáticos têm maior prevalência de lesão hepática, cerca de 25,3% (ALLISON *et al.*, 2023), devido à exposição a medicamentos fitoterápicos e suplementos alimentares, como o extrato de chá verde, que tem forte associação com o alelo HLA-B*35:01. No caso das vacinas COVID-19, existe a possibilidade de indução de hepatite autoimune-like reversível logo após a vacinação, pouco mais de 100 casos foram relatados, que é uma forma muito similar à hepatite autoimune induzida por medicamentos (BJORNSSON *et al.*, 2024).

Outro fator que interfere diretamente no perfil epidemiológico dessa condição é o maior índice de uso de medicamentos específicos para tratamento de doenças com elevada incidência na população estudada, é o exemplo da África

que possui alta prevalência de HIV e Tuberculose, sendo os medicamentos antituberculose e antirretrovirais as causas mais comuns de lesão hepática (26,6%) (ALLISON *et al.*, 2023)

Infelizmente, a gama de informações acerca do perfil epidemiológico brasileiro é muito escassa devido à subnotificação e a obrigação de reporte pelas autoridades públicas competentes.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da Lesão Hepática Induzida por Drogas (DILI) constituem um espectro amplo que reflete a gravidade, o tipo de lesão hepática envolvida (hepatocelular, colestática ou mista) e a resposta individual do paciente ao agente causador. A apresentação clínica varia de formas assintomáticas e subclínicas a quadros de falência hepática aguda, com risco iminente de morte.

A forma mais comum de DILI é assintomática ou leve. Nesses casos, o paciente não apresenta queixas clínicas, e a lesão hepática é descoberta incidentalmente em exames laboratoriais de rotina. As alterações bioquímicas incluem discreto aumento das enzimas ALT e AST em exames de sangue. A elevação costuma ser autolimitada, com retorno aos níveis basais após a interrupção do fármaco agressor, sem necessidade de intervenção médica específica (HAMMER & MCPHEE, 2019).

Quando sintomática, a DILI frequentemente inicia com sinais inespecíficos, como mal-estar geral, astenia, náuseas, inapetência e desconforto abdominal difuso. Esses sintomas iniciais resultam da inflamação hepática leve e do acúmulo inicial de metabólitos tóxicos. À medida que o dano ao fígado se agrava, surgem manifestações mais características da disfunção hepática: icterícia, colúria, acolia fecal e prurido, especialmente em lesões colestáticas (HAMMER & MCPHEE, 2019).

A DILI do tipo intrínseca caracteriza-se por toxicidade direta e previsível, com início abrupto. A bioativação do fármaco gera metabólitos altamente reativos que provocam necrose dos hepatócitos. Em casos mais extensos, a função hepática é severamente comprometida, levando à redução da produção de fatores de coagulação, falência da gliconeogênese e acúmulo de toxinas nitrogenadas. Clinicamente, isso se manifesta como coagulopatia, hipoglicemia e encefalopatia hepática — esta última marcada por confusão mental, sonolência, alteração do comportamento e asterixis (HAMMER & MCPHEE, 2019; FRANCIS & NAVARRO, 2024).

A forma idiossincrática da DILI, mais imprevisível e independente da dose, ocorre geralmente entre a primeira semana e o terceiro mês após o início do tratamento. É mediada por mecanismos imunológicos, que incluem a formação de neoantígenos e ativação de linfócitos T. Os sintomas podem incluir febre, exantema, artralgia e eosinofilia, compondo um quadro de reação de hipersensibilidade. Quando há envolvimento hepático mais intenso, os sinais tornam-se semelhantes aos da forma intrínseca, com icterícia, prurido e alterações laboratoriais significativas (HAMMER & MCPHEE, 2019; FRANCIS & NAVARRO, 2024).

A classificação do padrão de lesão é útil para prever a evolução clínica. O padrão hepatocelular, predominante em lesões causadas por isoniazida, paracetamol e fenitoína, cursa com aumento predominante de ALT e AST, associando-se a maior risco de evolução para insuficiência hepática. Os pacientes relatam dor no hipocôndrio direito, fadiga progressiva e agravamento da icterícia. Já a lesão colestatia, observada com maior frequência após o uso de amoxicilina com clavulanato, esteroides anabo-

lizantes ou fenotiazinas, manifesta-se com aumento de fosfatase alcalina e bilirrubina direta, sendo o prurido o sintoma mais proeminente. O padrão misto, comum em uso prolongado de carbamazepina, azatioprina ou sulfassalazina, combina sinais de ambos os tipos, exigindo avaliação laboratorial e clínica criteriosa (FRANCIS & NAVARRO, 2024).

Nos casos mais graves, a DILI evolui para falência hepática aguda. Esse quadro se desenvolve rapidamente e inclui encefalopatia hepática, asterixis, distúrbios de coagulação, hipoglicemia refratária e sinais de hipertensão intracraniana, como náuseas, vômitos e rebaixamento do nível de consciência. Sem intervenção precoce, o desfecho pode ser o coma hepático e a morte. Nesses pacientes, a identificação imediata do agente causador e a adoção de medidas terapêuticas de suporte são cruciais (SHAH *et al.*, 2023).

Diagnóstico

O diagnóstico preciso da Doença Hepática Medicamentosa continua sendo um desafio contemporâneo para os hepatologistas e gastroenterologistas devido a sua incidência altamente variável e seus sintomas gerais semelhantes a outros quadros patológicos. A escassa existência de testes diagnósticos específicos tornou o padrão diagnóstico baseado na assimilação da opinião de diversos especialistas em escalas desenvolvidas com base em estudos realizados ao longo do tempo através de métodos de exclusão (WEBER & GERBES, 2022).

A principal escala utilizada para medir o grau de causalidade de lesão hepática medicamentosa associada a um determinado fármaco é a *Roussel Uclaf Causality Assessment Method*, conhecida como RUCAM. Todavia, como será visto, essa escala apresenta como fator limitante de sua utilização a alta subjetividade e a variação dos observadores clínicos, além de que ela

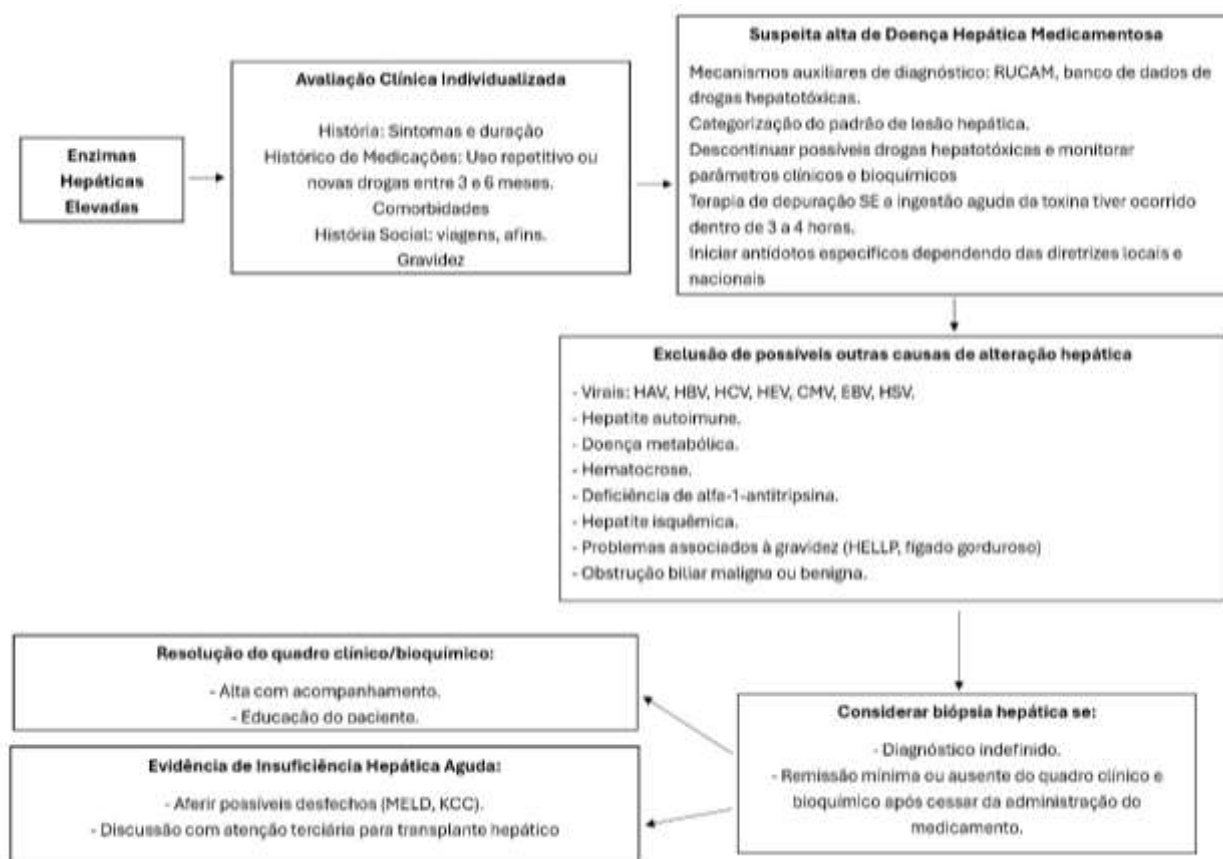
possui grandes limitações em pacientes polimedicados e ao surgimento de novos agentes terapêuticos, cujo o potencial hepatotóxico não é claramente elucidado (WEBER & GERBES, 2022).

A identificação de enzimas hepáticas alteradas apresenta-se como uma alternativa não específica, porém de grande valia no diagnóstico de DILI. Nesse contexto, os distúrbios enzimáticos hepáticos anexados a um histórico clínico de toxicidade, incluindo reações alérgi-

cas e lesões renais, ativam sobremaneira a suspeita de quadros patológicos associados à hepatite medicamentosa. Sendo assim, a análise clínica do paciente é fulcral para o descarte de possíveis outras patologias (HOSACK *et al.*, 2023)

Sob essa ótica, Hosack *et al.* (2023) elaboraram um algoritmo a ser seguido em casos de suspeita de DILI a partir de quadros enzimáticos hepáticos alterados, o qual pode ser analisado a seguir na **Figura 6.1**.

Figura 6.1 Algoritmo de Manejo Diagnóstico de Doença Hepática Medicamentosa



Legenda: A categorização da lesão hepática se dá em Hepatocelular (ALT $\geq 5x$ VLS e ALT/ALP $5x$ VLS), Colestático (ALP $\geq 2x$ VLS e LT/ALP $2x$ VLS) e Misto (ALT $\geq 3x$ VLS, ALT $\geq 2x$ VLS e ALT/ALP $<5x$ ou $>2x$ VLS).

Fonte: Adaptado de HOSACK *et al.* (2023).

A Escala RUCAM, como mencionado anteriormente, é utilizada na atualidade como alternativa para avaliar a correlação entre a administração de um fármaco e a possibilidade do surgimento de lesões hepáticas. Dentre os tópicos analisados por esse medidor, têm-se: o tem-

po de início dos sintomas, curso da doença, fatores de risco, medicamentos concomitantes, exclusão de outras causas de lesões hepáticas, informações prévias sobre hepatotoxicidade do medicamento e resposta à readministração do fármaco (WEBER & GERBES, 2022). Fora o

mecanismo anteriormente citado, existem outros padrões de avaliação de causalidade entre a administração de fármacos e o surgimento de danos hepáticos, dentre os quais pode-se destacar: Maria & Victorino e DDW-J (SANDHU & NAVARRO, 2020).

Tratamento

A identificação rápida e descontinuação do agente ofensivo é de crucial importância para o manejo precoce da Doença Hepática Medicamentosa. Em aproximadamente 80% dos casos, a lesão hepática por medicações resolve-se espontaneamente após cessar o uso do fármaco, sendo necessário o acompanhamento *a posteriori* para avaliação periódica. Todavia, em casos mais graves, torna-se até mesmo necessário uma avaliação por biópsia para determinar o tipo de lesão e o prognóstico da doença (ALLISON *et al.*, 2023).

Em casos de falência hepática aguda induzida como desdobramento mais grave, algumas abordagens têm sido propostas, dentre as quais, destacam-se: depuração da droga tóxica e a administração de antídotos específicos (SANDHU & NAVARRO, 2020).

A primeira diz respeito à utilização de carvão ativado para limitar a absorção e os efeitos hepatotóxicos dose-dependentes de determinadas substâncias, a exemplo de paracetamol, fenobarbital e carbamazepina. Todavia, é importante salientar que nesses casos a eficácia terapêutica é limitada não só ao intervalo de 3 a 4 horas após a ingestão aguda do agente tóxico, como também depende da avaliação rápida do paciente e da disponibilidade de recursos de saúde (HOSACK *et al.*, 2023).

Ademais, a administração, após rápida identificação da sintomatologia, de uma resina ácido biliar pode ser eficaz, uma vez que aumenta, também, a excreção da droga, já que interrompe a circulação entero hepática, por e-

xemplo, de leflunomida e de terbinafina (SANDHU & NAVARRO, 2020).

O papel da N-acetilcisteína (NAC) em hepatites medicamentosas provocadas por paracetamol é bem solidificado. O seu uso deve ser considerado, principalmente, em pacientes que desenvolvem falência aguda hepática derivada da lesão por medicações. Nesse sentido, estudos com grupos randomizados nos Estados Unidos da América (EUA) compararam e comprovaram a maior taxa de sobrevivência (cerca de 2x mais) em pacientes que fizeram uso do NAC após transplante hepático, quando comparados ao placebo (SANDHU & NAVARRO, 2020).

A **Tabela 6.1** apresenta de forma objetiva os tratamentos específicos referentes ao agente causador da lesão hepática medicamentosa.

Tabela 6.1 DILI e tratamentos específicos

Agente	Tratamento
Paracetamol	NAC
Ácido valproico	Carnitina
Leflunomida	Resina de Sal Biliar
Amanita (cogumelo)	Silimarina
Inibidores de Check-point	Esteroides
Síndrome de Obstrução Sinusoidal	Ursodiol, Defibrotida

Fonte: SANDHU & NAVARRO (2020).

CONCLUSÃO

Tendo em vista os aspectos analisados, observou-se que a Doença Hepática Induzida por Medicações (DILI) é uma patologia de grande relevância, a qual é marcada, principalmente, por uma vasta gama de apresentações e desafios diagnósticos. Nesse sentido, é importante des-



tacar que existe uma complexidade de processos metabólicos que envia a necessidade de atenção redobrada na utilização de fármacos, majoritariamente, por aqueles que são pacientes de risco. Assim, resultando em lesões de cunho intrínseco ou idiossincrático.

O aspecto epidemiológico não se limita a uma única classe farmacológica e grupo etário, porém, tem sido impulsionado pelo uso ascendente de medicações imunomoduladoras, fitoterápicas e suplementação alimentar. As mani-

festações clínicas, também, são variadas e variam desde assintomáticos a falência hepática aguda. O diagnóstico rápido é de suma importância para a interrupção da administração da medicação e para reduzir os riscos de lesões hepáticas mais graves.

Por fim, observou-se que existe uma crescente necessidade de desenvolver mecanismos mais eficientes para a detecção e manejo da doença, visando uma maior sobrevida dos pacientes.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLISON, R. *et al.* Drug induced liver injury - a 2023 update. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, p. 1–26, 2 out. 2023. DOI: 10.1080/10937404.2023.2261848
- BJORNSSON, E.S. The epidemiology of newly recognized causes of drug-induced liver injury: an update. *Pharmaceuticals, Basel*, v. 17, n. 4, p. 520, abr. 2024. DOI: 10.3390/ph17040520.
- FRANCIS, P. & NAVARRO, V.J. Drug-induced hepatotoxicity. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/>. Acesso em: 25 abr 2025.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
- HAMMER, G.D. & MCPHEE, S.J. *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica*. 8. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.
- HOSACK, T. *et al.* Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Sage Journals*, v. 16, p. 175628482311634-175628482311634, 1 jan. 2023. DOI: 10.1177/17562848231163410.
- JEE, A. *et al.* Idiosyncratic drug-induced liver injury: mechanistic and clinical challenges. *International Journal of Molecular Sciences, Basel*, v. 22, n. 6, art. 2954, 2021. DOI: 10.3390/ijms22062954.
- JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- KOBAYASHI, T. *et al.* Epidemiology and Management of Drug-induced Liver Injury: Importance of the Updated RUCAM. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, v. 11, n. 5, p. 1239–1245, 28 out. 2023. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00067S.
- LI, X. *et al.* Advances in the study of acetaminophen-induced liver injury. *Frontiers in Pharmacology, Lausanne*, v. 14, 1239395, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1239395.
- NIH - NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda: Livertox, 2019.
- SANDHU, N. & NAVARRO, V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatology Communications*, v. 4, n. 5, p. 631–645, 13 mar. 2020. DOI: 10.1002/hep4.1503.
- SHAH, N.J. *et al.* Acute liver failure. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482374/>. Acesso em: 25 abr 2025.
- TIWARI, V. *et al.* Insights into medication-induced liver injury: understanding and management strategies. *Toxicology Reports, [S.l.]*, v. 14, p. 101976, 2025. DOI: 10.1016/j.toxrep.2025.101976.
- WEBER, S. & GERBES, A.L. Challenges and Future of Drug-Induced Liver Injury Research - Laboratory Tests. v. 23, n. 11, p. 6049–6049, 27 maio 2022. DOI: 10.3390/ijms23116049.



Capítulo 7

DOENÇA ESTEATÓTICA HEPÁTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

MARIA AUXILIADORA FERREIRA BRITO ALMINO^{1,3}
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES²
ANA MARA DE OLIVEIRA E SILVA³

¹Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Pediatra.

²Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Sergipe – UFS, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Palavras-Chave: Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica; Crianças; Adolescentes.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.7

INTRODUÇÃO

As taxas de obesidade vêm aumentando em todas as idades em escala mundial, inclusive na faixa etária pediátrica, na qual triplicou de 1990 a 2021 (GDB, 2021).

Concomitante com o aumento de obesidade, também aumentaram as suas complicações, entre elas, a Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) que atinge, entre crianças e adolescentes, a prevalência de 13% na população geral e 47% em obesos (LEE *et al.*, 2024).

A obesidade na infância é considerada um preditor conhecido de inúmeras condições patológicas na idade adulta. Evidências científicas mostram os efeitos adversos da obesidade à saúde durante a infância e a adolescência. Pesquisas demonstraram a ligação entre obesidade na infância e marcadores de doenças cardiometabólicas, como aumento do colesterol, hipertensão e intolerância à glicose (LISTER *et al.*, 2023; ESLAM *et al.*, 2021).

Embora haja similaridade entre a MASLD da criança e do adulto, o início da patologia em fases mais precoce da vida pode resultar na evolução para uma forma mais severa da doença (PANGANIBAN *et al.*, 2025). A maior parte dos pacientes pediátricos apresenta-se assintomática e a suspeita diagnóstica surge após a realização de uma ecografia abdominal por motivos não relacionados (achado ocasional) ou dirigida à pacientes com excesso de peso.

O manejo da MASLD permanece um desafio. A base do tratamento recomendado por *experts* e por *guidelines* tem sido a recomendação de estratégias de mudança no estilo de vida, de alimentação saudável e aumento da prática de atividade física regular. Todavia, esta abordagem não tem se mostrado eficiente para alcançar redução de peso sustentada e gerenciar eficazmente a MASLD. Em parte, tem sido atribuída ao aspecto multifatorial da patologia, que

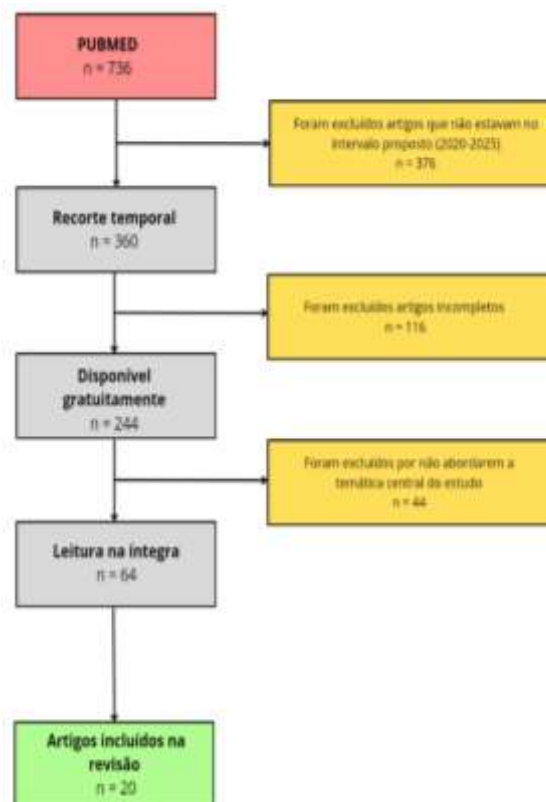
inclui fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, psicológicos, sociais, econômicos e endócrinos (FERREIRA *et al.*, 2023; PANGANIBAN *et al.*, 2025).

Diante do exposto, propõe-se reunir as evidências mais recentes sobre a Doença Esteatótica Hepática associada à Disfunção Metabólica com foco na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento.

MÉTODO

O trabalho trata-se de uma revisão narrativa a partir de estudos publicados no Medline (via PubMed). Na pesquisa foram utilizados os seguintes termos, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*” e “*Pediatrics*” no intervalo temporal de 2019 a 2025. Tais palavras-chaves foram cruzadas com operador booleano “AND” na modalidade da pesquisa avançada.

Figura 7.1 Desenho Metodológico Empregado



Os critérios de inclusão adotados foram: (a) período de 2019-2025, (b) nos idiomas de compreensão dos autores: português, inglês e espanhol, (c) disponíveis de forma gratuita na íntegra. Os trabalhos que não atendiam tais requisitos foram excluídos. Dessa maneira, foram selecionados 20 estudos que abordaram a temática desta revisão e os resultados estão apresentados acima na **Figura 7.1**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nova definição e nomenclatura

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um termo/diagnóstico que vem sendo usado há mais de 30 anos por hepatologistas pediátricos, gastroenterologistas e endocrinologistas. No entanto, sofreu críticas entre clínicos e, mais ainda, entre pediatras. O termo não alcoólico é considerado inadequado para crianças, por consumo improvável nesta faixa etária, e por não considerar o uso em adolescentes. Além disso, a palavra gordurosa foi avaliada como estigmatizante (RINELLA *et al.*, 2023).

Todos esses fatores levaram a uma crescente insatisfação com a nomenclatura atual. Rinella *et al.* (2023) publicaram a declaração de consenso multisociedade sobre a definição e nomenclatura da doença hepática gordurosa, sendo as palavras gordurosas e alcoólica removidas. O termo Doença Esteatótica Hepática Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) foi escolhido como alternativa para substituir doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatose hepática associada à disfunção metabólica para substituir o termo esteatose hepática não alcoólica.

Epidemiologia

A prevalência da MASLD em crianças é paralela ao aumento da obesidade de forma global. As estimativas da prevalência em crianças e adolescente varia amplamente entre estudos

epidemiológicos devido às diferenças nas definições de caso, critérios diagnósticos e populações amostrais (VIMALESVARAN; VAJRO; DHAWAN, 2024; YOUNOSSI; KALLIGEROS; HENRY, 2024; GOLDNER & LAVINE, 2020).

Dados de uma revisão sistemática publicada recentemente (LEE *et al.*, 2025) mostram que na população geral a prevalência de MASLD foi de 15% no sexo masculino e 10% no sexo feminino. Já na população obesa, a prevalência de MASLD foi de 54% entre meninos e 39% entre meninas.

Em recente metanálise, que envolveu 78 mil participantes de 38 países, a prevalência entre crianças foi de 14,3% (CI 95%: 10,3-18,8), aumentando para 38,0% (CI 95%: 31,5-44,7) entre crianças obesas. A prevalência foi mais elevada em países com o índice de desenvolvimento humano (IDH) mais baixo (AMINI-SALEHI *et al.*, 2024).

No Brasil, Benetolo *et al* (2019) relataram uma prevalência de 28% entre crianças e adolescentes brasileiros acompanhados em uma clínica ambulatorial de obesidade.

Etiologia e Fisiopatogenia

A MASLD é considerada a doença hepática crônica mais comum em crianças e adultos em países industrializados, concomitantemente à epidemia de obesidade, abrangendo um espectro que varia de esteatose simples à esteatose associada à vários graus de fibrose chamado de esteato-hepatite, associada a disfunção metabólica e à cirrose.

Na última década, estudos têm melhorado a compreensão sobre os fatores genéticos, saúde materna pré-natal, história natural, modalidades diagnósticas e alvos terapêuticos para essa doença. Acredita-se que uma interação complexa de fatores nutricionais, genéticos e epigenéticos contribuam para a MASLD em crianças (VIMALESVARAN; VAJRO; HENRY, 2024).

a) Dieta

A associação entre o aumento do índice de massa corpórea e o risco de desenvolver MASLD em crianças e adultos está bem esclarecido. Dietas ricas em gorduras saturadas, sacarose e frutose são esteatogênicas e causam desregulação de importantes vias metabólicas lipídicas e de hormônios. A resistência à insulina na MASLD leva ao aumento da lipólise dos adipócitos e à alta concentração de ácidos graxos livres circulantes disponíveis para posterior captação hepática, levando ao acúmulo de lipídios intra-hepáticos. Nos hepatócitos, a incapacidade de acomodar lipídios neutros dentro de gotículas lipídicas expõe as células a lipotoxicidade. A lipotoxicidade causa dano oxidativo e promove inflamação e fibrose por meio de diversos mecanismos (VIMALESVARAN; VAJRO; HENRY, 2024; PANGANIBAN *et al.*, 2025).

Tanto o excesso de nutrientes quanto a desnutrição contribuem significativamente para a esteatose hepática. Desequilíbrios ou deficiências de nutrientes específicos podem impactar negativamente a função hepática e piorar os desfechos da doença. A deficiência de vitamina D está associada ao aumento do risco de MASLD, pois exacerba a resistência à insulina e a inflamação, promovendo a esteatose hepática. A vitamina E, uma importante vitamina com ação antioxidante, reduz o estresse oxidativo, melhora a função hepática e diminui a esteatose em pacientes com MASLD. Todavia, as evidências permanecem conflitantes e mais pesquisas são necessárias para confirmar sua eficácia a longo prazo (PANGANIBAN *et al.*, 2025).

b) Microbioma Intestinal

O eixo intestino-fígado desempenha um papel significativo no desenvolvimento da esteatose hepática. A disbiose, ou alterações na microbiota intestinal, pode aumentar a permea-

bilidade intestinal, permitindo que endotoxinas bacterianas entrem na corrente sanguínea e desencadeiam uma resposta inflamatória no fígado, promovendo o acúmulo de gordura (PANGANIBAN *et al.*, 2025).

c) Fatores Genéticos e Epigenéticos

Diferentes grupos étnicos/raciais apresentam diferenças na prevalência de MASLD, indicando o envolvimento do fator genético na fisiopatologia da doença.

Nas últimas duas décadas, variações na sequência de loci genéticos, incluindo os genes PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7, HSD17B13, entre outros, demonstraram conferir suscetibilidade à MASLD em crianças e adultos (VIMALESVARAN; VAJRO; HENRY, 2024).

No contexto da epigenética, microRNAs como o miR-33, incorporados ao gene SREBP2, surgiram como reguladores centrais na progressão da MASLD. Níveis elevados de miR-33 no fígado e no soro estão fortemente associados à função mitocondrial prejudicada, metabolismo lipídico interrompido e aumento da fibrogênese. Esses *insights* enfatizam a importância de investigar as vias genéticas e epigenéticas no desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes (MEJIAN-GUSMÁN *et al.*, 2024).

Estudos têm associado a obesidade infantil e as suas consequências à deficiência de vitamina D e ao polimorfismo do gene do receptor de vitamina D (VDR). O VDR é um membro da superfamília de receptores nucleares de reguladores transcricionais e tem papel importante na sinalização do calcitriol, sendo expressado em vários tipos de células, entre elas, células β pancreáticas, célula da musculatura lisa vascular, adipócitos, osteoblastos e condrócitos. O VDR é regulado por fatores genéticos e ambientais. O receptor da vitamina D é ativado pela ligação

com $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$, que se acopla com o receptor retinóide X (RXR) formando um heterodímero. O complexo $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR regula a transcrição de genes envolvidos nos efeitos da vitamina D em diversos tecidos, incluindo o metabolismo do fósforo e do cálcio, a proliferação celular e o controle da imunidade inata e adaptativa. Em humanos, o gene VDR está localizado no cromossomo 12q13.11. Entre os numerosos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), cinco variantes, a saber, TaqI (rs731236 T > C), ApaI (rs7975232 C > A), BsmI (rs1544410 G > A), FokI (rs2228570 G > A) e Cdx2 (rs11568820 G > A) foram relatados anteriormente. Vários estudos demonstraram a associação desses polimorfismos do gene VDR com deficiência de vitamina D, obesidade e intolerância à glicose em crianças e adolescentes (WANG *et al.*, 2021; TOURKOCHRISTOU *et al.*, 2023).

O eixo vitamina D/receptor de vitamina D (VDR) está significativamente associado ao desenvolvimento e progressão da MASLD. Polimorfismos gênicos podem influenciar a regulação do gene VDR, podendo influenciar a regulação da atividade no tecido adiposo, fibrose e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). Nesse sentido, a atividade VDR pode ter tanto efeitos protetores, quanto prejudiciais na esteatose hepática. A sinalização da vitamina D-VDR pode controlar a progressão da MASLD regulando as respostas imunes, lipotoxicidade e fibrogênese (TOURKOCHRISTOU *et al.*, 2023).

Diagnóstico Clínico e Laboratorial

O diagnóstico da doença hepática esteatótica associada com disfunção metabólica em crianças inclui avaliação clínica detalhada, exames de imagens e exames laboratoriais.

Assim como em adultos, crianças com MASLD são amplamente assintomáticas, em-

bora uma minoria de crianças possa descrever dor no quadrante superior direito ou desconforto abdominal vago e fadiga. Outros sintomas são ainda mais vagos e podem depender de comorbidades associadas à obesidade, como constipação, doença do refluxo gastroesofágico e dor abdominal funcional. Adicionalmente, sinais relacionados à doença hepática terminal incluem angiomas em aranhas, eritema palmar, atrofia muscular, icterícia ou encefalopatia, sendo raramente observados, visto que a MASLD na infância apresenta uma rara progressão para cirrose descompensada. Como consequência da estreita associação com resistência à insulina e diabetes Tipo 2 (DM2), o exame físico pode revelar acantose nigricans e adiposidade abdominal (YU *et al.*, 2025).

Embora haja similaridade entre MASLD de crianças e adultos, o início da doença em idades mais tenras pode resultar em evolução mais grave. Os achados histológicos clássicos que representam a MASLD são: esteatose, edema, inflamação e fibrose. Em adultos, a esteatose, a inflamação e o acúmulo de colágeno começam na área perivenular (zona 3), enquanto em crianças, geralmente começam na área periportal (zona 1) com ausência de balonização (**Tabela 7.1**). No entanto, não está claro se pacientes com padrão pediátrico de DMLA diferem em patogênese, prognóstico ou resposta ao tratamento (LIN; WU; NI, 2020).

A via diagnóstica para a MASLD pediátrica, conforme descrita na nova nomenclatura, espelha a dos adultos e reflete algumas semelhanças entre a fisiopatologia em diferentes fases da vida. O diagnóstico de MASLD é definido pela presença de esteatose e pelo menos um fator de risco cardiometabólico (**Figura 7.2**) (PANGANIBAN *et al.*, 2025).

Tabela 7.1 Diferenças entre MAFLD em adultos e em crianças

Características Clínicas	Crianças	Adultos
Prevalência	7,6% no total, e 34,2% entre obesos.	24% no total, e 45–70% entre obesos.
Histologia		
1. Esteatose	Tipicamente zona 1;	Tipicamente zona 3;
2. Inflamação	Principalmente portal;	Principalmente lobular;
3. Balonização	Rara;	Comum;
4. Fibrose	Predominantemente portal-periportal.	Perissinusoidal em "rede de galinheiro".
Cirrose	1–2%	5–10%
Marcador prognóstico	Desconhecido (falta de estudos longitudinais de longo prazo).	Grau de fibrose.

Fonte: adaptado de LIN; WU; NI. (2020)

Figura 7.2 Critérios Cardiometabólicos na Faixa Etária Pediátrica

CRITÉRIOS CARDIOMETABÓLICOS PARA MASLD
1. Sobrepeso/obesidade IMC $\geq$ 85º percentil para idade/sexo (escore Z do IMC $\geq$ 1) ou circunferência da cintura $\geq$ 95º percentil (os valores podem variar conforme etnia ou raça).
2. Pré-diabetes/obesidade comprovado por: - Glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL; - Ou glicemia aleatória $\geq$ 200 mg/dL; - Ou teste oral de tolerância à glicose de 2 horas $\geq$ 140 mg/dL; - Ou HbA1c $\geq$ 5,7%; - Ou diagnóstico estabelecido de DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2) ou tratamento específico para DM2.
3. Hipertensão comprovada por: - Pressão arterial (PA) $\geq$ 130/80 mmHg para a idade $\geq$ 13 anos; - Para idade < 13 anos, PA $\geq$ 95º percentil ou $\geq$ 130/80 mmHg (o que for menor); - Ou uso de tratamento anti-hipertensivo.
4. Hipertrigliceridemia com: - Triglicerídeos $\geq$ 100 mg/dL para idade < 10 anos; - Ou triglicerídeos $\geq$ 150 mg/dL para idade $\geq$ 10 anos; - Ou uso de tratamento redutor de lipídios.
4. Colesterol HDL baixo: - HDL $\leq$ 40 mg/dL; - Ou tratamento redutor de lipídios.

Legenda: Os pacientes precisam atender a pelo menos 1 dos 5 critérios para estarem sob risco de MASLD

Fonte: adaptado de ESPGHAN (2023).

O diagnóstico de maior precisão da esteatose é feito pela biópsia hepática, que pode avaliar a presença e extensão da inflamação e o padrão de fibrose. Além disso, a biópsia também é o único meio de descartar definitivamente outras doenças hepáticas crônicas, entre elas, a hepatite autoimune e a doença de Wilson. A biópsia

hepática apresenta limitações, incluindo disparidade na pontuação interobservador, invasividade, risco de complicações, alto custo e viés de amostragem devido à micro e macro heterogeneidade.

A alanina aminotransferase (ALT) é há muito tempo aceita como um indicador preciso de dano e inflamação hepática; tendo sido comumente usada no monitoramento de doenças e em ensaios clínicos em estágio inicial para DHGNA (atual MASLD). A Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) recomenda a avaliação dos níveis de ALT em crianças maiores de 10 anos com IMC $\geq$ percentil 85 como medida de triagem da MASLD e define níveis normais de ALT como <26 U/L para pacientes do sexo masculino e <22 U/L para pacientes do sexo feminino. No entanto, estudos demonstraram que crianças com MASLD podem apresentar níveis normais de ALT e alertaram que os níveis de ALT podem subestimar a lesão hepática da doença em crianças (MOSCA; PIETROBATISTA; MAGGIORE, 2024; NASPGHAN, 2023).

Outros biomarcadores sorológicos / testes não invasivos baseados em sorologia propostos para diagnosticar a doença esteatótica, a esteatohepatite e fibrose pediátrica estão expostos na **Tabela 7.2**.

Tabela 7.2 Localização celular de síntese dos biomarcadores circulantes na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Biomarcadores sorológicos	Local(ais) celular(es) de síntese
Adiponectina	Adipócitos
Adipo R2	Hepatócitos, músculo esquelético
ALT	Hepatócitos
Ang-2	Células endoteliais sinusoidais hepáticas
CatD	Lisossomos
Chemerina	Adipócitos
CK18	Hepatócitos
FGF21	Hepatócitos
HA	Células estreladas hepáticas
IL-1 β	Adipócitos
IL-6	Adipócitos
IL-17	Células T auxiliares tipo 17
IL-18	Macrófagos
Leptina	Adipócitos
PIIINP	Liberado durante o processamento de procolágeno
PRO-C3	Matriz extracelular
RBP4	Adipócitos, hepatócitos
Resistina	Adipócitos
Visfatina	Adipócitos, hepatócitos

Legenda: Adipo R2: Receptor de adiponectina solúvel tipo 2; ALT: Alanina aminotransferase; Ang-2: Angiopietina-2; CatD: Catepsina D; CK18: Citoqueratina 18; Chemerina: Proteína produzida por adipócitos; FGF: Fator de crescimento de fibroblastos 21; HA: Ácido hialurônico; IL: Interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18); PIIINP: Peptídeo terminal de procolágeno tipo III; PRO-C3: Propeptídeo colágeno tipo III N-terminal; RBP4: Proteína de ligação ao retinol 4; Resistina: Hormônio produzido por adipócitos; Visfatina: Adipocina com função imunomoduladora.

Fonte: JAYASEKERA & HARTMANN (2023).

Na maioria dos casos, a ultrassonografia pode detectar esteatose moderada a grave (> 33%), mas o aumento da ecogenicidade hepática também pode ocorrer em casos de inflamação e infiltração de outras substâncias (como glicogênio), além de gordura. A ressonância magnética (fração densa de gordura por prótons ou espectroscopia) é uma técnica de imagem mais sensível em um contexto de pesquisa para ajudar a confirmar a presença de esteatose (fração de gordura >5%, o ponto de corte mais comumente utilizado). Embora a elastografia

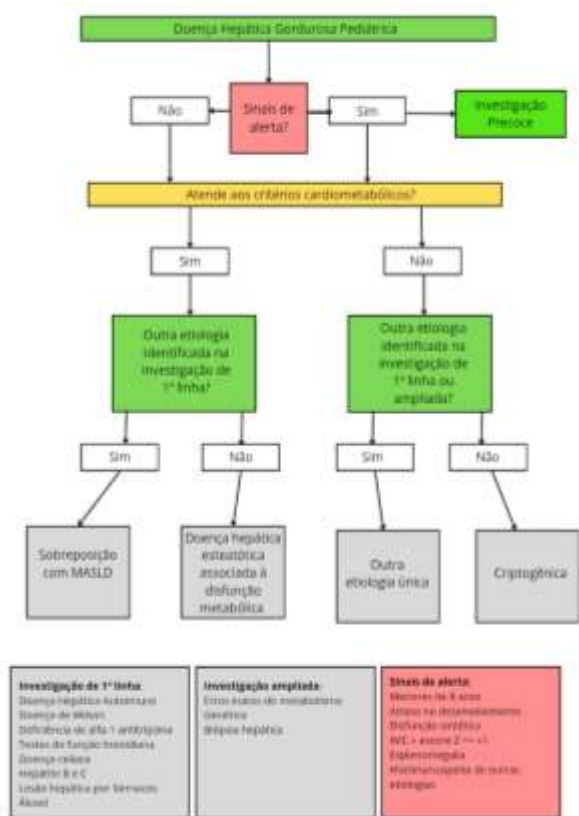
controlada por vibração (VCTE) esteja sendo cada vez mais utilizada e estudada em crianças e possa fornecer estimativas da rigidez e do conteúdo de gordura hepática, pontos de corte validados ainda estão sendo estabelecidos para a detecção de aumento da esteatose hepática (ESPGHAN, 2023).

Diagnóstico Diferencial

Todos os pacientes encaminhados com suspeita de MASLD precisam ser investigados para uma série de causas de doença hepática crônica, independentemente de atenderem a um

ou mais dos critérios cardiometabólicos compatíveis com MASLD. A investigação deve incluir hepatite autoimune, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, vírus da hepatite B e C e doença celíaca (**Figura 7.3**). A criança também deve ser submetida a avaliação simultânea para a presença de critérios cardiometabólicos. Se um ou mais critérios cardiometabólicos estiverem presentes, ainda é possível que a criança tenha um diagnóstico de uma combinação de MASLD e outra etiologia, ou mesmo uma etiologia única alternativa (por exemplo, triglicerídeos elevados na hiperlipidemia familiar) (ESPGHAN, 2023).

Figura 7.3 Algoritmo de Decisão Diagnóstica



Fonte: adaptado de ESPGHAN (2023)

Tratamento

Atualmente, não há terapias aprovadas para MASLD em crianças. Estudos sobre agentes farmacológicos para esta faixa etária permanecem escassos. À medida que o número de adolescentes em transição para serviços de adultos

com doença hepática crônica secundária à MASLD aumenta, podemos enfrentar uma necessidade crescente de transplante de fígado devido a cirrose e carcinoma hepatocelular. A maioria dos estudos incluiu intervenções que envolvem a prescrição de mudanças no estilo de vida (dieta saudável e exercícios) e, portanto, deve-se considerar que intervenções nutricionais específicas não devem ser isoladas das modificações de hábitos. Embora as intervenções no estilo de vida sejam de primeira linha, a crescente incidência de MASLD levanta a questão se agentes farmacológicos alternativos podem ser testados precocemente na faixa etária pediátrica, se as intervenções no estilo de vida não forem seguidas ou se não resultarem em melhora significativa do curso da doença (VIMASLESVARAM; VAJRO; DHAWAN, 2025).

Intervenções farmacológicas, particularmente, agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA), como semaglutida e liraglutida, mostram-se promissoras na MASLD, embora faltem ensaios clínicos específicos para pacientes pediátricos. Resmetirrom, uma terapia direcionada ao fígado aprovada pela FDA para esteatohepatite em adultos, pode beneficiar pacientes pediátricos, embora não tenham sido realizados ensaios clínicos em MASLD pediátrica. Outros agentes em investigação, incluindo agonistas de receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) e receptor farnesoid X (FXR), apresentaram resultados mistos e têm se mostrado promissores no tratamento da obesidade pediátrica e suas comorbidades associadas, incluindo a MASLD. Apesar dos resultados promissores, pesquisas adicionais são necessárias para elucidar a eficácia e a segurança a longo prazo do GLP-1RA em populações pediátricas (VIMASLESVARAM; VAJRO; DHAWAN, 2025).



CONCLUSÃO

A MASLD em crianças é um problema emergente de saúde pública que requer diagnóstico e intervenção precoces. Mudanças no estilo de vida continuam sendo essenciais para a obtenção de melhores resultados, incluindo a

redução nos marcadores cardiometabólicos. No entanto, tratamentos farmacológicos oferecem opções adicionais. Desta forma, os ensaios clínicos pediátricos para terapias emergentes, aprimorar as estratégias de triagem e abordar as barreiras de acessibilidade são cruciais para otimizar os resultados a longo prazo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMINI-SALEHI, E. *et al.* Global Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Review Meta-Analysis comprising a Population of 78 million from 38 Countries. *Archives of Medical Research*, v. 55, n. 6, p.103043, 2024. DOI: 10.1016/j.arcmed.2024.
- BENETOLO, P.O. *et al.* Evaluation of nonalcoholic fatty disease using magnetic resonance in obese children. *Jornal de Pediatria. (Rio J)*, v. 95, p.34, 2019. DOI: 10.1016/j.jped.2017.12.010
- COLABORADORES DO IMC ADOLESCENTES DO GBD 2021. Prevalência global, regional e nacional de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes, 1990-2021, com previsões até 2050: um estudo de previsão para o Estudo da Carga Global de Doenças de 2021. *Lancet*, v. 405, n. 10481, p. 785–812, 2025.
- ESLAM, M. *et al.* Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterology Hepatology*, v. 6, n. 10, p 864, 2021. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7.
- ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology; EASL European Association for the Study of the Liver. Diagnosis of fatty liver in children should occur in parallel to investigation for other causes of liver disease. *Lancet Gastroenterology Hepatology*, v. 8, n. 7, p. 598, 2023. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00100-0.
- FERREIRA, S. *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Continuous Metabolic Syndrome in Adolescents with Overweight/Obesity. *Acta Médica Portuguesa*, v. 37, n. 3, p. 177-186, 2024. DOI: 10.20344/amp.19834.
- GOLDNER, D.; LANINE, J. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology*. 2020 May; v. 158, n. 7, p. 1967. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.048.
- JAYASEKERA, D.; HARTMANN, P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal Hepatology* 2023 May 27; v. 15, n.5, p. 609. DOI: 10.4254/wjh.v15.i5.609.
- LEE, E. J. *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver diseases in pediatrics and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2024; v. 20, p. 569. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00814-1>.
- LIN, Y. C.; WU, C. C.; NI, Y. H. New Perspectives on Genetic Prediction for Pediatric Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Frontiers Pediatrics*, v. 8, p. 603654, 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.603654.
- LISTER, N. B. *et al.* Child and adolescent obesity. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, n. 1, p. 24, 2023. DOI: 10.1038/s41572-023-00435-4.
- MEJÍA-GUSMÁN, J. E. *et al.* Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Molecular Mechanisms, Clinical Implications, and Emerging Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 7, p. 295, 2025. DOI: 10.3390/ijms26072959.
- MOSCA, A.; PIETROBATISTA, A.; MAGGIORE, G. Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A New Term for a More Appropriate Therapy in Pediatrics? *Pediatric Report*, v. 16, n. 2, p. 288, 2024. DOI: 10.3390/pediatric16020025.
- PANGANIBAN, J. *et al.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in children with obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) and expert joint perspective 2025. *Obesity pillars*, v. 14, p. 100164, 2025. DOI: 10.1016/j.obpill.2025.100164.
- RINELLA, M. E. *et al.* NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, v. 78; n. 6, p. 1966, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- TOURKKOCHRISTOU, E. *et al.* The Influence of Single Nucleotide Polymorphisms on Vitamin D Receptor Protein Levels and Function in Chronic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 14, p. 11404, 2023. DOI: 10.3390/ijms241411404.
- VIMALESVARAN, S.; VAJRO, P.; DHAWAN, A. Pediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: current insights and future perspectives. *Hepatology International*, v. 18, S. 2, p. 873, 2024. DOI: 10.1007/s12072-024-10691-5.



WANG, C. *et al.* Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome in Chinese Children. *International Journal of General Medicine*, v. 14, n. 57, 2021. DOI: 10.2147/IJGM.S287205.

YOUNOSSI, Z. M.; KALLIGEROS, M.; HENRY, L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 31(Suppl):S32-S50, 2025. DOI: 10.3350/cmh.2024.0431.

YU, C. L. *et al.* Consensus Statement on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Children and Adolescents from Joint TASL-TSPGHAN Exoert Committee. *JGH Open*, v. 9, p. e70137, 2025. DOI: 10.1002/jgh3.70137.



Capítulo 8

MANEJO DA HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA: ASPECTOS CLÍNICO- CIRÚRGICOS

ISRAEL CASTRO RABELO¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
ADRIANA CALIXTO DE MORAES¹
LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA¹
CARLA VIDA FAÇANHA QUEZADO¹
ARTHUR MOISES CABRAL CRUZ¹
DIEGO FURTADO ROLIM LIMA²
DAVID NEGRÃO GRANGEIRO³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Discente - Residência de Pediatria da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Cirurgião Pediátrico.

Palavras-Chave: *Hérnia Diafragmática Congênita; Cirurgia; Pediatria.*

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.8

INTRODUÇÃO

A Hérnia Diafragmática (HD) em neonatos é uma condição congênita rara caracterizada, principalmente, por estresse respiratório e por hipoplasia pulmonar devido à formação incompleta do diafragma, o qual impede o fechamento da cavidade abdominal e permite que órgãos abdominais se infiltrem na cavidade torácica, causando complicações no desenvolvimento e no bom funcionamento do pulmão e do coração, apresentando uma significativa taxa de mortalidade (SCHREINER *et al.*, 2021).

Por se tratar de uma malformação rara, que tem incidência de 2-3 a cada 10.000 nascimentos vivos, podendo estar associada a outras condições congênitas, como haploinsuficiência causada por deleções genéticas, as taxas de mortalidade oscilam entre 30 a 60%, aumentando para 89%, uma vez associado a tais alterações cromossômicas estruturais ou pontuais. Todavia, avanços no manejo cirúrgico, nos estudos sobre fatores agravantes e na ventilação mecânica têm sido eficientes para melhorar o índice de sobrevivência desses pacientes (SCHREINER *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, por consistir em uma malformação congênita, a herniação pode ser classificada em diferentes graus, promovendo uma extensa variação de prognósticos e formas de manejo dependendo do tempo de gestação, prematuridade, diagnóstico pré-natal e da presença de cianose. Esses fatores influenciam diretamente na estabilização e no procedimento realizado no neonato, que serão fundamentais para determinar o impacto e a expectativa na vida do paciente (KHAWASH *et al.*, 2023).

O diagnóstico pré-natal normalmente é feito por exames de imagem, analisando a razão entre a área pulmonar observada e a área pulmonar esperada em relação à circunferência da

cabeça do feto, por meio do ultrassom de rotina do acompanhamento da gestante (RPC-O/E). Apesar de proporcionar melhor preparo da equipe médica para os procedimentos necessários e melhor planejamento para uma possível intervenção intra uterina, frequentemente indica maior gravidade da HD (KHAWASH *et al.*, 2023).

O manejo da Hérnia Diafragmática é cirúrgico, podendo ser antecedido, mas nem sempre substituído, por uma intervenção intra uterina de Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica (FETO), que visa promover a hiperplasia pulmonar. A cirurgia no neonatal tem o objetivo reparador para corrigir a HD, por laparotomia aberta ou reparação toracoscópica (KHAWASH *et al.*, 2023).

O presente estudo tem, portanto, o objetivo de realizar uma revisão de literatura com o intuito de analisar fatores relacionados à epidemiologia da HD, sua fisiopatologia, formas de diagnóstico e estratégias de manejo cirúrgico para o tratamento dessa má formação congênita tanto em neonatos quanto intra uterinas - como a FETO. Mais pesquisas estão sendo feitas para entender e explorar possíveis prognósticos e formas de manejo para possibilitar a redução da taxa de mortalidade de tais neonatos e para permitir melhor qualidade de vida pós-operatória.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura através de publicações científicas contidas no banco de dados da *Public Medline* (PubMed), com o recorte temporal das publicações realizadas nos últimos cinco anos. Na busca dentro do banco de dados, foram utilizados os seguintes descritores: “*Diaphragmatic Hernia*” e “*Surgery*”.

Para a intersecção dessas palavras foi utilizado o operador booleano “AND”. Os critérios

para a inclusão dos artigos foram: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português; (b) artigos completos e disponíveis gratuitamente na íntegra; (c) artigos que abordavam o tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão, foram retirados comentários, cartas ao editor e aqueles que não tratavam do tema central.

Após a aplicação dos descritores, dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos obtidos foram submetidos a uma análise e leitura minuciosa de seus conteúdos. As informações foram organizadas e apresentadas de forma descritiva em categorias temáticas, incluindo fisiopatologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Cada categoria temática foi abordada de forma aprofundada no decorrer deste estudo, a fim de garantir uma visão abrangente da temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A etiopatogenia da Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) permanece pouco compreendida, todavia, aspectos genéticos, celulares e fatores ambientais devem ser levados em consideração para um melhor entendimento. Inicialmente, é importante salientar que o diafragma é um músculo essencial para a respiração e representa uma barreira divisional entre as cavidades abdominal e torácica (EDEL *et al.*, 2021).

A sua origem embriológica mais relevante são as pregas pleuroperitoneais, as quais são estruturas em forma de pirâmides responsáveis por dar origem ao tecido conjuntivo e ao tendão central diafragmático. Além disso, os somitos são estruturas importantes que dão origem ao músculo. Nesse sentido, os progenitores musculares derivados dos somitos cervicais migram

em direção à prega pleuroperitoneal, a qual expande e auxilia na formação da miofibrilas (EDEL *et al.*, 2021).

Inicialmente, pensava-se que a patogênese deriva somente de um defeito associado ao mal fechamento das estruturas diafragmáticas. Na atualidade, porém, atenta-se como um postulado que a disfunção ocorre durante o desenvolvimento embrionário dos pulmões, primeiramente, e posteriormente, seguido pela falha no fechamento do diafragma (KÖSE & YALÇINKAYA, 2024).

Em mais de 70% dos indivíduos que nasceram com HDC a causa principal da condição manteve-se desconhecida. Em sua maioria, é possível relatar que ela ocorre de forma esporádica, mesmo sem uma conexão familiar hereditária (KÖSE & YALÇINKAYA, 2024). Todavia, é válido mencionar que genes autossômicos recessivos (LTBP4, RARB e STRA6), autossômicos dominantes (MYRF, NR2F2 e ZFPM2) e ligados ao cromossomo X (RLIM, COX7B, HCCS e NDUFB11) foram relacionados ao surgimento da patologia.

Por outro lado, o papel do ambiente também é relevante, uma vez que certos artigos sugerem que gatilhos ambientais são possíveis causas do surgimento de hérnias diafragmáticas. Nesse sentido, existem evidências da correlação entre deficiência de vitamina A, uso de talidomida ou anticonvulsivantes e o surgimento de alterações embriológicas (KÖSE & YALÇINKAYA, 2024). A **Tabela 8.1** expõe os principais fatores etiológicos relacionados a HDC.

Epidemiologia

A HDC acomete cerca de 1 em cada 2.000 recém-nascidos e é encontrada em aproximadamente 0,8 a 5 em cada 10.000 neonatos. Essa condição constitui 8% de todos os defeitos congênitos vistos em recém-nascidos e pode estar

relacionada a outras condições, como alterações no coração, cérebro e medula espinhal, alterações cromossômicas ou renais (MALAQUIAS *et al.*, 2020).

A ocorrência mundial da HDC não é precisamente conhecida. Na Europa, estima-se que ela aconteça em 2,3 a cada 10.000 bebês nascidos, enquanto em Utah, nos Estados Unidos, essa taxa é um pouco maior, de 3,2 casos por 10.000 nascimentos. A ocorrência parece ser influenciada pela existência de serviços de interrupção legal da gravidez. Por exemplo, na Suécia, onde o aborto é legalizado, a ocorrência total de HDC, incluindo casos de morte fetal, foi de 3,5 a cada 10.000 gestações, enquanto a frequência entre os bebês que nasceram vivos correspondeu a 3 a cada 10.000 (MAIA *et al.*, 2022).

Um estudo que investigou a prevalência de ocorrência de hérnia diafragmática congênita no estado de São Paulo encontrou proporção homem/mulher de 1:0,736, que evidencia uma maior ocorrência dessa anomalia no sexo masculino, além disso, esse estudo demonstrou que existe maior ocorrência em filhos de mães com mais de 35 anos de idade (2,13 por 10.000) e mais de 12 anos de educação formal (1,99 por 10.000). Entretanto, cabe ressaltar que esses dados podem não corresponder à realidade, uma vez que essa parcela da população está relacionada à maior acesso a atendimento médico e consequentemente, maiores números de diagnósticos (MAIA *et al.*, 2022).

Em relação ao peso ao nascer, esse mesmo estudo concluiu que o grupo de bebês com maior prevalência de HDC apresentavam peso entre 1.000 g e 1.499 g (13,5 por 10.000). Além disso, o parto cesárea foi o mais frequente entre os acometidos pela anomalia e a raça com maior incidência de casos foi a negra, logo após a

amarela, a indígena e a branca (MAIA *et al.*, 2022).

A associação entre a gravidade do acometimento diafragmático e a sobrevida foi investigada de forma pioneira após a análise de 3.062 casos de HDC a partir de dados coletados pelo registro do CDHSG (grupo de estudo sobre hérnia diafragmática - consórcio internacional de centros hospitalares que compartilham dados sobre pacientes que apresentem essa condição) durante 9 anos, de 1995 a 2004, e resultou na afirmação de que a magnitude do defeito teve o impacto mais importante na sobrevida (LAKSHMINRUSIMHA & VALI, 2020).

Estudo realizado no Rio de Janeiro com 129 crianças com HDC, entre 2005 a 2015, demonstrou taxa de mortalidade de 61,2% (79 casos), idade gestacional média de diagnóstico de 19 semanas e incidência maior de HDC no lado esquerdo (82% dos casos). Esses dados corroboraram resultados de outros estudos publicados (CARMO *et al.*, 2020).

Neste estudo, a taxa de sobrevida foi semelhante independentemente do lado acometido (38,6% no lado esquerdo e 39% no lado direito). Além disso, 25,6% dos casos apresentaram malformações associadas e 3,1% possuíam cariótipo alterado, característica com pior prognóstico. Polidrâmnio acometeu cerca de 27% dos óbitos e a média de idade gestacional do nascimento foi 37 semanas. Ademais, o tipo de parto não interferiu na sobrevida dos pacientes (CARMO *et al.*, 2020).

Não existe consenso sobre a idade gestacional associada a maior taxa de sobrevida nessa condição. Alguns estudos falam de 37 a 38 semanas e outros afirmam ser entre 39 e 40 semanas o tempo ideal. Entretanto, entende-se que as complicações relacionadas ao parto prematuro podem agravar a instabilidade hemodinâmica

de recém-nascidos com HDC (CARMO *et al.*, 2020).

A disponibilidade de oxigenação por membrana extracorpórea parece interferir no desfecho dos casos de recém-nascidos com HDC, segundo estudos que apresentam taxas de mortalidade diferentes: 60% em unidades de tratamento intensiva sem esse recurso e 20 a 30% em centros com essa ferramenta (LAKSHMINRUSIMHA & VALI, 2020).

Em um estudo realizado com 178 bebês, a cardiopatia congênita associada à HDC demonstrou impacto estatisticamente significativo na mortalidade. Essa condição cardíaca ocorreu em 4,5% dos pacientes (8 casos), uma frequência inferior aos 8% relatados internacionalmente. Apesar disso, apenas dois dos pacientes com problemas cardíacos congênitos sobreviveram após a cirurgia e a alta; os outros seis morreram antes da correção cirúrgica cardíaca. Além disso, esse artigo também concluiu que pacientes que, no primeiro dia de vida, obtiveram medidas de pCO₂ maior ou igual a 60 mmHg tiveram três vezes mais risco de vir a óbito em relação aos que apresentaram aferição menor que esse valor (SALAS *et al.*, 2020).

O SNAPE II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II*) é uma escala utilizada em unidades de terapia intensiva neonatal para avaliar a condição de um paciente. Estudos já associaram o resultado desse teste do recém-nascido com HDC à mortalidade. Nesse sentido, neonatos com SNAPE II maior ou igual a 29, no primeiro dia de vida, apresentaram 9,3 vezes mais chances de óbito em relação aos que obtiveram escore menor que 29. Além disso, esse dado foi corroborado por estudos anteriores que associavam os óbitos a resultados maiores (SNAPE II = 41) e a sobrevivência a valores mais modestos (SNAPE II=20) (SALAS *et al.*, 2020).

Manifestações clínicas

Sob o espectro clínico, a HD corresponde a um defeito congênito na formação do músculo diafragma que separa as cavidades torácica e abdominal, resultando na ausência ou ainda na deficiência da parede muscular, bem como no processo de eventração por formação incompleta. A apresentação clínica do paciente corresponde a processos de aumento da pressão intra-abdominal e, como, mais comum em lactentes, após choro e amamentação (LONGONI *et al.*, 2020).

A característica mais marcante nesses indivíduos é a presença de dispneia progressiva e importante, sendo diagnósticos diferenciais importantes a Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-Nascido (SDRRN), a Taquipneia Transitória do Recém-Nascido (TTRN) e a Síndrome de Aspiração Meconial (SAM). Os pacientes com a HD, costumam ter na história clínica desconforto respiratório, presença de derrame pleural, hipercapnia e hipoxemia progressiva por o fenômeno de aprisionamento do intestino no tórax, o qual dificulta a expansão do pulmão sob a cavidade torácica (LONGONI *et al.*, 2020).

De forma mais tardia e rara, os pacientes podem apresentar desconforto gastrointestinal por compressão locorregional. A dor pode se manifestar por choro intermitente, que agrava a situação magistralmente, por aumentar a pressão intra-abdominal e realizar ciclos respiratórios menores e mais velozes (taquidispneia). A obstrução intestinal também pode ser vista nesses pacientes pediátricos, tendo caráter intermitente ou crônico de acordo com o defeito no músculo diafragma (LONGONI *et al.*, 2020).

Ao exame físico, esses sujeitos costumam expressar uma redução de murmúrio vesicular ipsilateral à malformação, como também grau notável de hipoplasia pulmonar, seja pelo mecanismo de prematuridade, seja pela redução

global do espaço de desenvolvimento do pulmão. Os índices de morbimortalidade estão ligados às complicações, como a traqueobroncomalácia, pneumotórax e infecção pulmonar secundária (especialmente pneumonia viral), que podem precipitar insuficiência respiratória terminal mesmo meses após a cirurgia (LONGONI *et al.*, 2020).

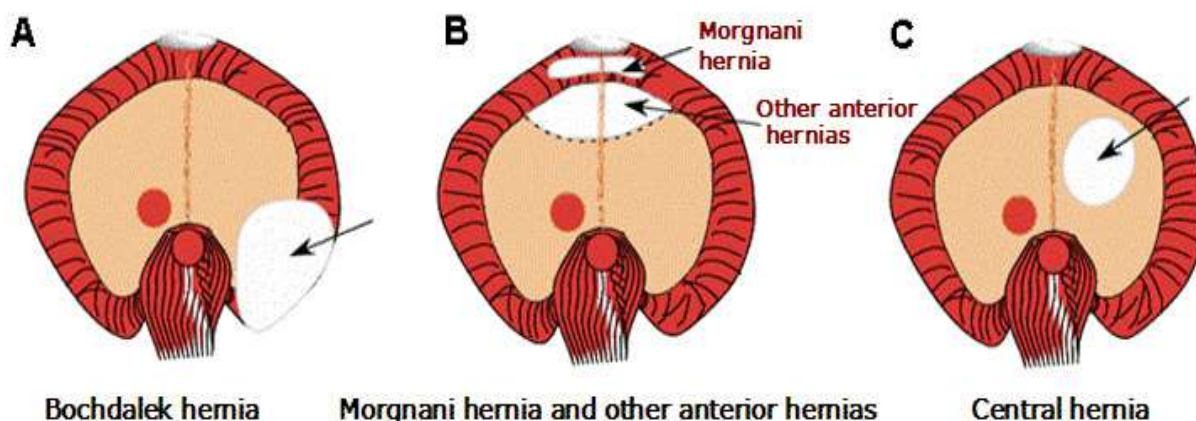
Alguns autores destacam que a Hérnia Diafragmática também possa ser um achado incidental de exames de imagem, ocorrendo em pouco menos de 1% de tais indivíduos afetados pela condição. A HD é classificada de acordo com o tipo do defeito congênito, em posterolateral (de Bochdalek) e não posterolateral (não Bochdalek) (LONGONI *et al.*, 2020).

A HD posterolateral - tipo mais comum com ocorrência próxima de 80 a 90% - acompanha herniação do intestino superior (estômago, delgado, fígado e/ou baço). É associado a um defeito de parede intenso ou até a ausência de hemidiafragma, sendo o extremo mais grave

da forma Bochdalek. A grande parte das hérnias posterolateral ocorrem à esquerda (85%), à direita (10%) e bilateralmente (5%) (LONGONI *et al.*, 2020).

A HD não posterolateral, corresponde aos defeitos no diafragma anterior, os quais podem ocorrer desde a linha média, até as extremidades direita e esquerda. Dentro dessa classificação não Bochdalek existem outros subtipos distintos a exemplo da Hérnia Morgagni-Larrey, de característica retroesternal ou paraesternal anterior que pode herniar fígado e delgado e pode ser assintomática durante a fase do lactente, as Outras Hérnias Anteriores (Pentalogia de Cantrell), tipo extremamente raro, encontrado associado a outros defeitos de parede abdominal e, por fim, a Hérnia Central, por defeito no diafragma que envolve a porção tendínea central (amascular), enquanto a borda do músculo está presente (LONGONI *et al.*, 2020). Observe a **Figura 8.1** que apresenta os modelos citados.

Figura 8.1 Representação dos modelos clínico-cirúrgicos de Hérnia Diafragmática



Legenda: A figura A representa o defeito posterolateral, B o defeito não posterolateral (Morgagni-Larrey e Outras Hérnias Anteriores) e o C o modelo de Hérnia Central.

Fonte: LONGONI *et al.* (2020).

Por fim, é importante ressaltar que a HD pode ou não estar associada a outros defeitos congênitos. Cerca de 50 a 60% são malforma-

ções isoladas, enquanto de 40 a 50% são relacionadas à síndromes genéticas, que interferem diretamente nos quesitos de prematuridade e

baixo peso ao nascer. Nesse sentido, é de extrema importância em tais pacientes realizar rastreio clínico e genético de outras condições que possam estar associadas e reduzir a qualidade e a expectativa de vida de tais sujeitos (LONGONI *et al.*, 2020).

Diagnóstico

A HDC é uma patologia comumente diagnosticada no período pré-natal. Esse diagnóstico faz-se possível precocemente por volta da 12^a semana de gestação por meio de um monitoramento de ultrassom (USG) do primeiro trimestre. Todavia, observa-se que o período médio de detecção de anormalidades gestacionais referentes a HDC ocorre por volta da 22^a-24^a semana. Os maiores determinantes dos desfechos dessa condição dizem respeito à presença de associações a outras malformações, incluindo desde problemas cardíacos a hipoplasia pulmonar (CANNATA *et al.*, 2021)

O diagnóstico pré-natal é baseado, principalmente, como já dito, na USG. Nesse sentido, como a ecogenicidade (capacidade de um tecido ou órgão de refletir ondas de ultrassom) do pulmão e fígado fetal são muito próximas, em casos que são suspeitos, a USG com Doppler pode ser usada com o intuito de visualizar o curso dos vasos do ducto venoso e intra-hepático. Além disso, é importante mencionar que a Ressonância Magnética Computadorizada permite uma avaliação facilitada de uma herniação hepática associada (KÖSE & YALÇINKAYA, 2024).

Embora, geralmente detectada no início da gestação, muitos neonatos nascem sem um diagnóstico pré-natal de HDC, uma vez que exames de imagem podem ser limitados (CANNATA *et al.*, 2021). Depois do nascimento, os sintomas do bebê são determinados por intermédio da hipoplasia e hipertensão pulmonar.

Nos casos mais severos, as apresentações clínicas manifestam-se imediatamente após o nascimento, dentro das primeiras 24 horas. As características mais observadas são estresse respiratório agudo e cianose. Além disso, no exame físico, há um abdômen colapsado e assimétrico, por fim, sons abdominais podem ser audíveis na cavidade torácica (KÖSE & YALÇINKAYA, 2024).

Por fim, alguns pacientes podem não demonstrar nenhum sintoma e a hérnia possui um tempo longo até o correto diagnóstico. E, assim, a presença da HDC é detectada como resultado de uma exame radiológica por um motivo diverso sem qualquer relação com a problemática (KÖSE & YALÇINKAYA, 2024).

Tratamento

O tratamento da HDC é essencialmente cirúrgico, não urgente na maioria das circunstâncias, pode se usar de intervenções fetais e de redutores de risco como ventilação e manejo da hipertensão pulmonar e depende da classificação de acordo com a anatomia do defeito (BASCHAT *et al.*, 2024; KÖSE & YALÇINKAYA, 2024).

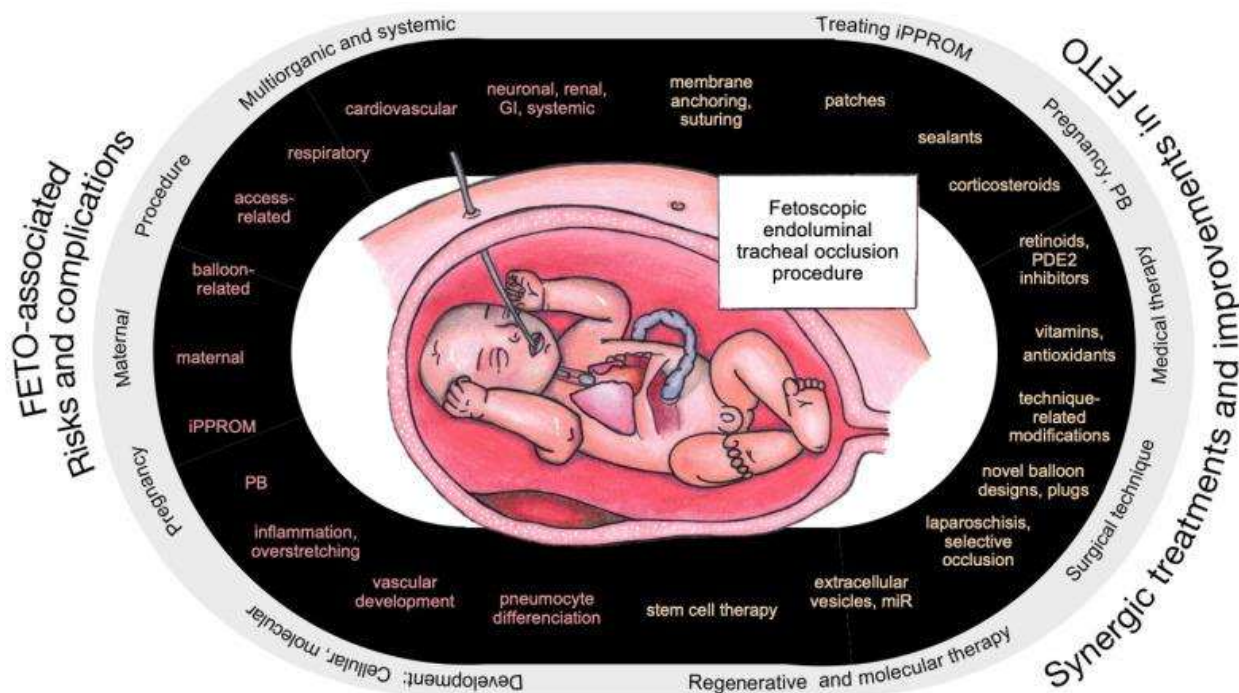
Um dos procedimentos recomendados quando há marcadores de gravidade para a condição é a FETO, que busca estimular a hiperplasia pulmonar e o fechamento da traqueia. Entretanto, deve ser descontinuado e o procedimento cirúrgico realizado cerca de 72h após a estabilização do neonato. É recomendável que o centro pediátrico responsável disponha de oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO), para os casos de insuficiência respiratória (**Figura 8.2**) (KÖSE & YALÇINKAYA, 2024).

A intervenção cirúrgica deve ser baseada na idade do recém-nascido, pois o parto planejado facilita a disponibilidade de equipes multiprofissionais e o aparecimento de uma janela ope-

racional e minimiza a possibilidade de complicações futuras, diferentemente dos partos prematuros. Nesses casos, a administração de corticosteroides, como dexametasona (EV, 6 mg de 12/12h por 2 dias) ou betametasona (EV, 12

mg de 24/24h por 2 dias), pois estimulam o desenvolvimento dos pneumócitos tipo II, pode ser avaliada pois acelera o desenvolvimento pulmonar do feto (BASCHAT *et al.*, 2024.).

Figura 8.2 Demonstração e descrição dos riscos e complicações associadas à Oclusão Traqueal Endoscópica Fetal



Fonte: BARA *et al.* (2025).

A intervenção cirúrgica preferida nos casos de hérnia com manifestações cardíacas é o reparo transabdominal por incisão subcostal (de Kocher), que é paralela à margem costal, começando no apêndice xifóide e prolongando-se lateralmente. Entretanto, para reparos maiores é preferível o uso de telas de materiais como o politetrafluoretileno para fechar o defeito (BASCHAT *et al.*, 2024.).

CONCLUSÃO

A partir da discussão realizada, foi possível revisar os principais aspectos dos casos de HDC. Em especial, tornou-se notório que a etiopatogenia dessa má formação pode estar associada a múltiplas causas, como genética e me-

dicamentos, e a outras malformações congênitas. Além disso, observou-se no estudo que a epidemiologia dos casos de HDC possuem uma incidência variável com base no país de estudo, no sexo do feto e no peso ao nascer.

Essas informações tem por objetivo colaborar para o melhor entendimento da HDC e para um manejo mais eficiente dessa condição a partir de um diagnóstico precoce, com o uso dos exames de imagem citados, dessa má formação. Por meio da identificação antecipada desse problema, busca-se traçar um curso de ação para possibilitar uma maior eficiência no tratamento fetal e neonatal, evitando que a criança venha a sofrer com os sintomas associados a essa enfermidade, como os desconfortos abdominais e respiratórios.



Dessa forma, fica evidente a importância da revisão dos aspectos literários quanto à fisiopatologia, à epidemiologia e às formas de tratamento da Hérnia Diafragmática Congênita para uma melhor compreensão dessa má formação,

buscando, por meio dessa ação, aprimorar os cuidados em saúde dos casos de HDC e promoção de uma maior qualidade de vida para aos afetados por esse problema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARA, Z. *et al.* Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion-synergic therapies in the prenatal treatment of congenital diaphragmatic hernia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 4, p. 1639, 2025. DOI: 10.3390/ijms26041639.
- BASCHAT, A.A. *et al.* Management advances for congenital diaphragmatic hernia: integrating prenatal and postnatal perspectives. *Translational Pediatrics*, v. 13, n. 4, p. 643-662, 2024. DOI: 10.21037/tp-23-602. Epub 2024 Apr 18.
- CANNATA, G. *et al.* Management of Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH): Role of Molecular Genetics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 12, p. 6353, 14 jun. 2021. DOI: 10.3390/ijms22126353.
- EDEL, G. G. *et al.* Cellular Origin(s) of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Frontiers in Pediatrics*, v. 9, 30 nov. 2021. DOI: 10.3389/fped.2021.804496.
- KHAWASH, A. *et al.* Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion (FETO) and bilateral congenital diaphragmatic hernia. *Case Reports in Perinatal Medicine*, v. 12, n. 1, 1 jan. 2023. DOI: 10.1515/crpm-2023-0010.
- KÖSE, E.E. & YALÇINKAYA, I. Congenital diaphragmatic hernia. *PubMed*, v. 32, n. Suppl1, p. S89–S97, 1 jan. 2024. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2024.25705.
- LAKSHMINRUSIMHA, S. & VALI, P. Congenital diaphragmatic hernia: 25 years of shared knowledge; what about survival? *Jornal de Pediatria*, v. 96, n. 5, p. 527–532, 2020. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.002
- LONGONI, M. *et al.* Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. 2020 Feb 1 [updated 2020 Nov 5]. In: Adam, M.P. *et al.* editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301533.
- MAIA, V.O. *et al.* Crossing birth and mortality data as a clue for prevalence of congenital diaphragmatic hernia in Sao Paulo State: A cross sectional study. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 14, p. 100328, 1 out. 2022. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100328
- MALAQUIAS, L.C. *et al.* Hérnia diafragmática Congênita: aspectos clínico-hospitalares em um hospital de referência materno-infantil na região Amazônica. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 27, n. 4, p. 392–398, dez. 2020. DOI: 10.1590/1809-2950/20010627042020.
- SALAS, G. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 118, n. 3, 1 jun. 2020. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.173.
- SCHREINER, Y. *et al.* Genetics of diaphragmatic hernia. *European journal of human genetics: EJHG*, v. 29, n. 12, p. 1729–1733, 1 dez. 2021. DOI: 10.1038/s41431-021-00972-0.



Capítulo 9

MANEJO DO PACIENTE COM PERITONITE SÉPTICA

FELIPE BERNARDO DA SILVA¹
IGOR ADOLFO GONÇALVES GALVÃO¹
PATRICK GUEDES BRAGA¹
PEDRO LUCAS ALENCAR ALVES¹
JOSÉ ALVES DO NASCIMENTO NETO¹
ANA TÉRCIA MENDES CARNEIRO¹
PATRÍCIA ROSANE LEITE DE FIGUEIREDO GOMES²
NÉLIO BARRETO VIEIRA³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Endocrinologista.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Gastroenterologista.

Palavras-Chave: Peritonite Séptica; Infecção Intra-abdominal; Manejo do Paciente

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.9

INTRODUÇÃO

A peritonite séptica é uma emergência cirúrgica grave caracterizada pela inflamação do peritônio associada a um processo infeccioso, geralmente secundário à perfuração de vísceras ocas, como o cólon, o apêndice ou o estômago. Sua apresentação clínica pode variar desde uma dor abdominal localizada até sinais de instabilidade hemodinâmica e choque séptico (BROWN *et al.*, 2022). A condição tem alta taxa de mortalidade, especialmente quando associada à sepse, atingindo índices superiores a 30% em alguns subgrupos (NASCIMBENI *et al.*, 2020).

A sepse, por sua vez, representa uma resposta inflamatória desregulada do organismo à infecção, sendo um dos principais fatores de risco para a falência de múltiplos órgãos nesses pacientes (EVANS, *et al.*, 2021). A cavidade abdominal representa um ambiente propício para a multiplicação bacteriana quando a integridade de sua barreira natural é rompida, resultando em inflamação sistêmica exacerbada, que pode rapidamente evoluir para choque séptico (BROWN *et al.*, 2022).

Embora o tratamento da peritonite séptica tenha avançado nas últimas décadas com o aprimoramento do suporte intensivo e das técnicas cirúrgicas, ainda existem controvérsias sobre o momento ideal da cirurgia, a melhor abordagem operatória (laparoscópica vs. aberta) e os critérios para escolha entre tratamento conservador ou operatório (CIROCCHI *et al.*, 2019). A decisão clínica deve levar em consideração fatores fisiopatológicos, estado imunológico, presença de comorbidades, classificação da peritonite e grau de instabilidade hemodinâmica (NASCIMBENI *et al.*, 2020).

Assim, este capítulo tem como objetivo discutir de maneira abrangente o manejo do paciente com peritonite séptica, abordando sua fisiopatologia, métodos diagnósticos, estratégias terapêuticas e condutas baseadas em evidência científica atualizada, com ênfase em diretrizes como a *Surviving Sepsis Campaign* (EVANS *et al.*, 2021) e recomendações multidisciplinares sobre peritonite difusa (NASCIMBENI *et al.*, 2020).

MÉTODO

O presente capítulo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de reunir e sintetizar as evidências científicas mais relevantes relacionadas ao manejo do paciente com peritonite séptica.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados *Public Medline*, *Scientific Electronic Library (SciELO)* e *SpringerLink*, utilizando-se dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “*Peritonitis*”, “*Sepsis*”, “*Intra-abdominal infections*”, “*Source control*”, “*Critical care*” e “*Abdominal sepsis*”. Os termos foram combinados entre si com o operador booleano *AND*.

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre 2017 e 2025, disponíveis em texto completo e gratuito, nos idiomas português, inglês ou espanhol, e que abordassem direta ou indiretamente os tópicos relacionados à fisiopatologia, diagnóstico, tratamento clínico, suporte intensivo, controle da fonte infecciosa e manejo multidisciplinar da peritonite séptica.

Foram excluídos estudos duplicados, artigos não disponíveis na íntegra, diretrizes desatualizadas e publicações cujo conteúdo não estivesse relacionado à população adulta ou ao escopo temático do presente trabalho.

Além dos artigos científicos, foram utilizadas diretrizes clínicas internacionais atualizadas, especialmente a *Surviving Sepsis Campaign* 2021, e os consensos da *World Society of Emergency Surgery* (WSES).

Os dados obtidos foram organizados e analisados de forma descritiva, sendo agrupados em categorias temáticas, a saber: fisiopatologia e implicações sistêmicas, diagnóstico clínico e laboratorial, tratamento clínico inicial, manejo cirúrgico e multidisciplinar, e prognóstico. Cada categoria foi abordada de forma aprofundada, com ênfase na aplicabilidade prática e no embasamento científico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A fisiopatologia da peritonite séptica envolve uma complexa interação entre agentes patogênicos, o sistema imunológico do hospedeiro e os mecanismos de defesa peritoneais. A cavidade peritoneal, normalmente estéril, torna-se um ambiente altamente reativo quando contaminada por bactérias oriundas de perfurações gastrointestinais, infecções ginecológicas ou, menos frequentemente, por via hematogênica (BROWN *et al.*, 2022).

A entrada de microrganismos na cavidade peritoneal ativa rapidamente células do sistema imune inato, como macrófagos peritoneais e neutrófilos, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), promovendo vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e migração leucocitária. Esse processo, quando desregulado, pode evoluir para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse e, eventualmente, choque séptico com falência de múltiplos órgãos (EVANS *et al.*, 2021).

Além da inflamação local, a presença de toxinas bacterianas e mediadores inflamatórios sistêmicos compromete a microcirculação, resultando em hipoperfusão tecidual e disfunção mitocondrial, fatores que contribuem para o colapso hemodinâmico e lesão celular (RHODES *et al.*, 2017). O aumento da permeabilidade capilar peritoneal também leva ao acúmulo de grande volume de líquido na cavidade abdominal, agravando a hipovolemia e aumentando a pressão intra-abdominal (NASCIMBENI *et al.*, 2020).

A ruptura da barreira intestinal pode resultar em quadros graves de peritonite, com necrose e perfuração visceral, conforme ilustrado na **Figura 9.1**. Essas alterações macroscópicas refletem o estágio avançado do processo infeccioso, frequentemente associado à evolução para choque séptico e necessidade de intervenção cirúrgica emergencial (BROWN *et al.*, 2022).

Figura 9.1 Representação macroscópica de peritonite grave



Legenda: Imagem macroscópica evidenciando distensão abdominal, necrose intestinal e hemorragia peritoneal associadas à perfuração visceral, características típicas de peritonite séptica avançada. **Fonte:** BROWN *et al.* (2022).

Em fases mais avançadas, o processo inflamatório contínuo pode levar à formação de abscessos intra-abdominais, aderências fibróticas e encapsulamento de coleções purulentas. Quando não há controle eficaz da fonte infecciosa, o quadro pode se perpetuar mesmo com antibioticoterapia adequada, evoluindo para peritonite terciária — um tipo de infecção persistente, geralmente polimicrobiana e de difícil manejo clínico (CIROCCHI *et al.*, 2019).

A classificação clínica da peritonite é fundamental para orientar o diagnóstico e o tratamento. Conforme ilustrado no **Quadro 9.1**, a peritonite pode ser classificada em primária, secundária ou terciária, com características clínicas e implicações terapêuticas distintas (NASCIMBENI *et al.*, 2020; EVANS *et al.*, 2021; BROWN *et al.*, 2022).

Quadro 9.1 Classificação clínica da peritonite

Tipo de Peritonite	Descrição
Primária	Infecção espontânea do peritônio, geralmente associada à ascite (ex: cirrose hepática).
Secundária	Decorrente de perfuração de vísceras ocas, como apêndice, divertículo ou úlcera péptica.
Terciária	Peritonite persistente ou recorrente após controle inicial, comum em UTIs, geralmente polimicrobiana.

Fonte: Adaptado de: NASCIMBENI *et al.* (2020); EVANS *et al.* (2021); BROWN, *et al.*, (2022).

O impacto sistêmico da peritonite séptica é, portanto, o resultado da falência dos mecanismos de contenção local da infecção, somado à resposta inflamatória exacerbada, que culmina em disfunção orgânica progressiva. A ruptura da barreira peritoneal permite a disseminação de microrganismos e mediadores inflamatórios para a circulação sistêmica, desencadeando um estado de inflamação descontrolada conhecido como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). Com a progressão do quadro, a ativação desregulada da cascata inflamatória leva à disfunção endotelial, vasodilatação maciça, aumento da permeabilidade vascular, hipoperfusão tecidual e consequente lesão celular em múltiplos órgãos, caracterizando o quadro de choque séptico (EVANS *et al.*, 2021; RHODES *et al.*, 2017).

Nesse contexto, a falência de órgãos como rins, pulmões, fígado e coração é uma consequência direta da hipóxia celular e da inflamação persistente, elevando substancialmente a mortalidade associada. Além disso, o próprio peritônio, que deveria atuar como uma barreira imunológica eficiente, transforma-se em um amplificador da resposta inflamatória, liberando grandes quantidades de citocinas para o sistema circulatório (NASCIMBENI *et al.*, 2020).

Diante dessa complexa e rápida evolução fisiopatológica, torna-se imprescindível que a abordagem terapêutica seja instituída de maneira precoce, agressiva e direcionada. O reconhecimento imediato do quadro, a estabilização hemodinâmica, o início da antibioticoterapia de amplo espectro e o controle efetivo da fonte infecciosa são fundamentais para interromper

esse ciclo de inflamação, hipoperfusão e falência orgânica. Sem essas medidas, a peritonite séptica progride inexoravelmente para um estado de falência multissistêmica irreversível, com prognóstico extremamente reservado (EVANS *et al.*, 2021)

Epidemiologia

A peritonite séptica é uma condição médica grave, resultante da infecção da cavidade peritoneal, geralmente causada por perfuração de vísceras ocas ou complicações pós-operatórias. Trata-se de uma das principais formas de infecção intra-abdominal, frequentemente associada à sepse grave e choque séptico. Sua relevância epidemiológica está relacionada à elevada mortalidade, aos custos hospitalares significativos e à complexidade do manejo clínico, sobretudo em unidades de terapia intensiva (UTIs) (EVANS *et al.*, 2021).

Segundo dados do estudo multicêntrico Sepse Brasil, realizado pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), as infecções intra-abdominais representam cerca de 23,1% de todos os casos de sepse tratados em UTIs brasileiras, sendo a peritonite a manifestação mais prevalente dentro desse grupo (TEIXEIRA *et al.*, 2020). A mortalidade geral por sepse no Brasil gira em torno de 55%, podendo ultrapassar 65% em casos associados à peritonite complicada com disfunção orgânica (COFEN, 2021).

Em nível nacional, o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) registrou aumento das internações por sepse abdominal ao longo da última década, acompanhadas de elevados índices de óbito, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, refletindo desigualdades no acesso e na qualidade do cuidado intensivo (SOUZA, *et al.*, 2023). Entre os anos de 2010 e 2019, o Brasil notificou mais de 1 milhão de internações por sepse, sendo a peritonite

séptica responsável por um número expressivo entre os casos com origem cirúrgica (SILVA *et al.*, 2021).

A peritonite séptica afeta preferencialmente indivíduos com comorbidades, como cirrose hepática, neoplasias gastrointestinais, diabetes mellitus e imunossupressão, sendo também frequente em pacientes submetidos a cirurgias abdominais recentes. No cenário internacional, estudos indicam incidência de 7 a 20 casos por 100 mil habitantes/ano, com variações de acordo com o perfil demográfico e a organização dos serviços de emergência (CIROCCHI *et al.*, 2019; KIRKELLE *et al.*, 2017).

Com base na gravidade do quadro e nos recursos terapêuticos disponíveis, a mortalidade por peritonite séptica pode variar entre 20% e 60%. Essa ampla variação se explica pela diversidade das causas, pela demora no diagnóstico e pela heterogeneidade do acesso a centros especializados de cirurgia e terapia intensiva (EVANS *et al.*, 2021).

Assim, os dados epidemiológicos reforçam a importância do reconhecimento precoce e do manejo rápido e eficaz da peritonite séptica como estratégia fundamental para reduzir complicações e mortalidade hospitalar associada.

Manifestações clínicas

A peritonite séptica caracteriza-se por uma resposta inflamatória intensa da membrana peritoneal em decorrência de infecção bacteriana, geralmente associada à perfuração de vísceras ocas ou complicações pós-operatórias. As manifestações clínicas dessa condição são variadas e dependem da extensão da infecção, do estado imunológico do paciente e da rapidez com que o processo infeccioso se instala. Em geral, os sinais e sintomas iniciais são localizados, mas evoluem rapidamente para um quadro sistêmico caso o diagnóstico e a intervenção não ocorram precocemente (COFEN, 2021).

A dor abdominal, difusa e de instalação súbita, é o sintoma mais frequente, podendo apresentar-se como desconforto leve em estágios iniciais ou dor intensa e contínua nos casos mais avançados. A dor costuma ser exacerbada à palpação e aos movimentos, podendo irradiar-se para os flancos ou região lombar, conforme a extensão da inflamação. A rigidez abdominal, também descrita como “abdome em tábua”, é um achado clássico nas formas graves, indicativo de irritação peritoneal difusa (BROWN *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2021).

Sintomas como náuseas, vômitos, distensão abdominal e íleo paralítico são comuns, refletindo a resposta do trato gastrointestinal à inflamação generalizada. Esses sintomas podem preceder ou acompanhar sinais sistêmicos como febre, taquicardia, taquipneia e hipotensão, caracterizando a progressão para sepse. A febre está presente na maioria dos casos, embora sua ausência não exclua o diagnóstico, especialmente em idosos e imunocomprometidos.

Em pacientes com resposta inflamatória exacerbada, observa-se sudorese, calafrios e prostração (NASCIMBENI *et al.*, 2020; KIRKELLE *et al.*, 2017).

No exame físico, além da dor e rigidez abdominal, são comuns sinais como hipersonoridade à percussão devido à presença de ar livre na cavidade peritoneal (pneumoperitônio), ausência de ruídos hidroaéreos (indicando íleo) e sinal de *Blumberg* positivo, que consiste em dor à descompressão súbita do abdome. Em quadros mais graves, a perfuração visceral pode evoluir com peritonite purulenta ou fecal, aumentando o risco de choque séptico e falência de múltiplos órgãos (CIROCCHI *et al.*, 2019).

A gravidade do quadro clínico pode ser correlacionada com a apresentação dos sinais e sintomas, como sintetizado no **Quadro 9.2**, que associa os achados clínicos mais frequentes aos diferentes graus de severidade da peritonite séptica.

Quadro 9.2 Manifestações clínicas e gravidade provável

Sinais Clínicos	Gravidade Provável
Dor abdominal localizada, febre baixa	Quadro inicial ou peritonite localizada
Dor difusa, rigidez abdominal, febre alta	Peritonite generalizada com evolução para sepse
Hipotensão, taquicardia, confusão mental	Choque séptico ou falência orgânica iminente
Ausência de febre em imunossuprimido	Apresentação atípica com risco de retardo diagnóstico

Fonte: Adaptado de: EVANS *et al.* (2021); BROWN *et al.*, (2022); RHODES *et al.* (2017); CIROCCHI *et al.* (2019).

Laboratorialmente, os pacientes apresentam leucocitose com desvio à esquerda, elevação da proteína C reativa (PCR) e procalcitonina, além de possíveis distúrbios eletrolíticos, acidose metabólica e disfunção renal aguda, quando há comprometimento sistêmico. Altera-

ções no estado mental, como confusão ou letargia, são observadas principalmente em idosos, sendo um importante sinal de disfunção orgânica secundária à sepse (EVANS *et al.*, 2021).

Cabe destacar que a apresentação clínica da peritonite séptica pode ser atípica em pacientes imunossuprimidos, diabéticos ou em uso de

corticosteroides, o que dificulta o diagnóstico precoce. Nesses casos, a ausência de febre ou dor intensa não exclui o diagnóstico, sendo necessário um alto grau de suspeição clínica e o uso precoce de exames de imagem e laboratoriais para confirmação e estratificação da gravidade (RHODES *et al.*, 2017; AMARAL *et al.*, 2017).

Diante da elevada variabilidade na apresentação clínica e do potencial de rápida deterioração do quadro, torna-se fundamental a realização de uma abordagem diagnóstica sistemática, envolvendo avaliação clínica criteriosa, exames laboratoriais e métodos de imagem apropriados, como descrito a seguir.

Diagnóstico

O diagnóstico da peritonite séptica deve ser rápido e acurado, pois o atraso no reconhecimento está associado a piora significativa dos desfechos clínicos, aumento da morbimortalidade e maior risco de evolução para choque séptico (EVANS *et al.*, 2021; RHODES *et al.*, 2017).

Avaliação Clínica

Os sinais e sintomas clínicos mais comuns incluem dor abdominal difusa, rigidez abdominal (sinal de defesa muscular), distensão, náuseas, vômitos, febre e alterações do hábito intestinal (BROWN *et al.*, 2022). Em casos mais graves, podem estar presentes hipotensão, taquicardia, oligúria e rebaixamento do nível de consciência — indicativos de evolução para sepse e disfunção orgânica (BROWN *et al.*, 2022).

A peritonite secundária geralmente se manifesta de forma aguda, com início súbito dos sintomas, enquanto a terciária pode apresentar-se com sinais mais sutis e evolução subaguda, especialmente em pacientes imunossuprimidos ou em terapia intensiva prolongada (NASCIMBENI *et al.*, 2020).

Exames Laboratoriais

A investigação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo, eletrólitos, ureia, creatinina, gasometria arterial, lactato sérico, PCR e procalcitonina. A leucocitose com desvio à esquerda e o aumento da PCR são achados comuns, porém inespecíficos. A procalcitonina tem se mostrado um biomarcador útil tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento da resposta à antibioticoterapia, embora não substitua a avaliação clínica (EVANS *et al.*, 2021).

A elevação do lactato sérico, especialmente > 2 mmol/L, está associada à má perfusão tecidual e maior risco de mortalidade, devendo ser monitorado regularmente como marcador de gravidade e eficácia da ressuscitação volêmica (RHODES *et al.*, 2017).

Exames de Imagem

A tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste oral e intravenoso é o método de imagem mais sensível para a detecção de perfurações intestinais, abscessos, pneumoperitônio e outras complicações intra-abdominais. A TC também permite avaliar a extensão da inflamação e orientar a drenagem percutânea de coleções (CIROCCHI *et al.*, 2019).

Em pacientes instáveis ou com acesso limitado à TC, a ultrassonografia abdominal pode ser utilizada como exame de triagem inicial. Já as radiografias de abdome em ortostase podem demonstrar níveis hidroaéreos ou pneumoperitônio livre sob o diafragma, sugerindo perfuração de víscera oca, embora tenham sensibilidade inferior à da tomografia (BROWN *et al.*, 2022).

A escolha do exame de imagem mais adequado depende do quadro clínico do paciente, conforme resumido no **Quadro 9.3**, que destaca as principais modalidades de imagem utilizadas na investigação da peritonite séptica, suas utilidades e limitações.

Quadro 9.3 Principais exames de imagem na investigação da peritonite séptica

Exame	Utilidade Clínica	Limitações
Radiografia de abdome	Detecta pneumoperitônio (ar livre)	Baixa sensibilidade
Ultrassonografia abdominal	Avalia líquido livre, abscessos superficiais	Operador-dependente, limitada por gás
Tomografia com contraste	Exame de escolha – mostra perfuração, abscessos, grau de inflamação	Pode não ser viável em instáveis hemodinamicamente

Fonte: Adaptado de: CIROCCHI *et al.* (2019); EVANS *et al.* (2021); COFEN, 2021).

Além disso, a tomografia computadorizada pode evidenciar sinais característicos de perfuração visceral, como a presença de gás livre na cavidade peritoneal (pneumoperitônio). Um exemplo desses achados tomográficos está ilustrado na **Figura 9.2**.

Figura 9.2 Pneumoperitônio em tomografia



Legenda: Imagem de tomografia computadorizada demonstrando a presença de gás livre na cavidade peritoneal (pneumoperitônio), indicativa de perfuração visceral e peritonite séptica.

Fonte: HOOI HOOI, T. Pneumoperitoneum. Radiopaedia.org. 2025.

Paracentese Diagnóstica

Nos casos em que houver acúmulo de líquido intra-abdominal, especialmente em pa-

cientes com ascite prévia, a paracentese diagnóstica deve ser realizada. A análise do líquido peritoneal pode confirmar infecção bacteriana através da contagem de leucócitos (>250 células/mm³, com predominância de polimorfonucleares) e cultura positiva. A presença de bactérias gram-negativas é indicativa de contaminação entérica, enquanto a identificação de um único microrganismo, como *Streptococcus pneumoniae*, pode sugerir peritonite primária (BROWN *et al.*, 2022).

Tratamento

O sucesso no tratamento da peritonite séptica depende da combinação de três pilares fundamentais: estabilização hemodinâmica precoce, terapia antimicrobiana adequada e controle eficaz da fonte infecciosa. A intervenção oportuna dentro da chamada "golden hour" da sepse tem impacto direto na sobrevida dos pacientes (EVANS *et al.*, 2021; MAZUSKI *et al.*, 2017).

Estabilização Hemodinâmica

A primeira medida no manejo é a ressuscitação volêmica com cristalóides isotônicos, sendo recomendada a administração de 30 mL/kg nas primeiras 3 horas em pacientes com sinais de hipoperfusão, como hipotensão ou elevação de lactato sérico (EVANS *et al.*, 2021).

A monitorização da pressão arterial média (PAM) é essencial, sendo a meta inicial ≥ 65 mmHg. Em casos refratários à reposição volêmica, deve-se considerar o uso de vasopressores, com a noradrenalina como droga de primeira escolha. O início precoce dos vasopressores, concomitante ou imediatamente após a reposição volêmica, é recomendado para reverter o choque distributivo (RHODES *et al.*, 2017).

A avaliação da perfusão tecidual deve incluir a mensuração do lactato sérico, monitoramento da diurese horária e sinais clínicos como enchimento capilar e perfusão periférica. A persistência da hiperlactatemia após ressuscitação inicial é um marcador de pior prognóstico (COCCOLINI *et al.*, 2017).

Antimicrobianos

A antibioticoterapia de amplo espectro deve ser iniciada idealmente dentro da primeira hora após o reconhecimento da sepse, mesmo antes da confirmação microbiológica, para maximizar as chances de sucesso terapêutico (MAZUSKI *et al.*, 2017).

As combinações de antimicrobianos mais utilizadas incluem piperacilina-tazobactam ou carbapenêmicos (como meropenem), podendo ser associados a metronidazol para cobertura anaeróbia. Em pacientes de alto risco para infecção fúngica, como imunossuprimidos ou com peritonite terciária, a inclusão de antifúngicos como equinocandinas deve ser considerada (BROWN *et al.*, 2022).

Após coleta adequada de culturas (hemoculturas e, se possível, líquido peritoneal), a terapia antimicrobiana deve ser reavaliada entre 48 a 72 horas, sendo ajustada conforme os resultados microbiológicos e a resposta clínica (EVANS *et al.*, 2021).

Controle da Fonte Infecciosa

O controle da fonte infecciosa é um componente essencial do manejo da peritonite séptica, podendo ser realizado por técnicas percutâneas ou cirúrgicas, dependendo da gravidade e da extensão da infecção (COCCOLINI *et al.*, 2017).

Em casos de abscessos bem delimitados e pacientes estáveis, a drenagem percutânea guiada por imagem pode ser suficiente. No entanto, na maioria dos casos de peritonite séptica secundária à perfuração de víscera oca, é necessária uma intervenção cirúrgica para controle adequado da fonte (MAZUSKI *et al.*, 2017).

O tratamento cirúrgico deve ser realizado de maneira precoce, idealmente dentro das primeiras 6 horas após o diagnóstico. As estratégias cirúrgicas incluem a correção da perfuração (sutura, ressecção segmentar ou ostomia), remoção de tecidos desvitalizados e lavagem abundante da cavidade peritoneal com solução salina. A abordagem pode ser realizada por laparotomia convencional ou por videolaparoscopia, dependendo das condições clínicas do paciente e da experiência da equipe (BROWN *et al.*, 2022).

Em situações graves, pode ser indicada a técnica de "abdome aberto", com utilização de dispositivos temporários para fechamento da parede abdominal, permitindo reintervenções programadas (*damage control surgery*). Essa abordagem é particularmente útil em pacientes com hipertensão intra-abdominal, contaminação peritoneal maciça ou instabilidade hemodinâmica refratária (AMARAL *et al.*, 2017).

A **Figura 9.3** ilustra um caso clínico de peritonite séptica grave que necessitou de lavagem abdominal extensiva, exemplificando a gravidade dos quadros que demandam intervenção cirúrgica imediata (COCCOLINI *et al.*, 2017).

Figura 9.3 Lavagem abdominal em peritonite séptica



Legenda: Fotografia intraoperatória de um caso de peritonite séptica grave submetido à lavagem abdominal extensiva, como parte do controle da fonte infecciosa.

Fonte: BROWN *et al.* (2022).

A escolha da técnica cirúrgica e a extensão da intervenção devem ser individualizadas, levando em consideração fatores como idade, comorbidades, estado imunológico, grau de contaminação e viabilidade dos tecidos (COCCOLINI *et al.*, 2017).

Suporte Intensivo

Pacientes com peritonite séptica frequentemente necessitam de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) para suporte ventilatório e hemodinâmico. Em casos de insuficiência respiratória aguda, a ventilação mecânica protetora com volumes correntes reduzidos (6 mL/kg) e limitação da pressão de platô é recomendada (RHODES *et al.*, 2017).

A presença de disfunção renal aguda associada à sepse pode requerer terapia renal substitutiva, cuja modalidade (intermitente ou contínua) deve ser escolhida conforme a estabilidade hemodinâmica do paciente (EVANS *et al.*, 2021).

Outros aspectos fundamentais do suporte intensivo incluem:

- Controle glicêmico rigoroso (meta: glicemia <180 mg/dL);
- Profilaxia para tromboembolismo venoso e úlcera de estresse;
- Início precoce de nutrição enteral, preferencialmente nas primeiras 48 horas.

A reavaliação clínica contínua é indispensável para detectar precocemente falhas terapêuticas, recorrência da infecção ou necessidade de reintervenção (COCCOLINI *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

A peritonite séptica é uma emergência médica e cirúrgica que exige intervenção imediata e multidisciplinar. Sua abordagem deve ser baseada em três pilares fundamentais: diagnóstico precoce, terapia antimicrobiana adequada e tempestiva, e controle eficaz da fonte infecciosa. A estabilização hemodinâmica e o suporte intensivo são determinantes para a sobrevida, especialmente em pacientes com disfunção orgânica ou choque séptico.

As diretrizes recentes, como a *Surviving Sepsis Campaign 2021*, reforçam a importância da administração de antibióticos dentro da primeira hora e da reposição volêmica precoce, com metas bem definidas. O uso de biomarcadores como a procalcitonina pode auxiliar na avaliação da resposta terapêutica, mas não substitui o julgamento clínico.

Além disso, o manejo do paciente requer uma atuação conjunta entre cirurgiões, intensivistas, infectologistas e outros profissionais da equipe de saúde, com monitoramento contínuo e reavaliação sistemática do quadro clínico. O avanço em técnicas minimamente invasivas e terapias de suporte também tem contribuído para a melhora dos desfechos clínicos.



O sucesso no tratamento da peritonite séptica depende, portanto, da combinação entre conhecimento técnico atualizado, decisão clínica ágil e trabalho em equipe qualificado. Dessa

forma, fica claro que a peritonite séptica permanece como um desafio multidimensional na prática médica, exigindo não apenas conhecimento técnico, mas tomada de decisão rápida e integrada.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, A.C.R. *et al.* Terapia de abdome aberto em pacientes com sepse abdominal: recomendações baseadas em evidência. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 29, n. 4, p. 472, 2017. DOI: 10.5935/0103-507X.20180007.
- BROWN, C.V.R. *et al.* Peritonitis. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526129/>. Acesso em: 22 abr. 2025.
- CIROCCHI, R. *et al.* The laparoscopic approach for perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 404, p. 165, 2019. DOI: 10.1007/s00068-019-01132-2.
- COCCOLINI, F. *et al.* The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES Consensus Paper. *World Journal of Emergency Surgery*, v. 12, p. 39, 2017. DOI: 10.1186/s13017-017-0146-1.
- EVANS, L. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, v. 49, n. 11, p. e1063, 2021. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- HOOI HOOL, T. Pneumoperitoneum. *Radiopaedia.org*. Disponível em: <https://radiopaedia.org/cases/pneumo-peritoneum-74>. Acesso em: 28 abr. 2025.
- KIRKELLE, M.A. *et al.* Clinical presentation of patients with peritonitis: a review. *Journal of Acute Care Surgery*, v. 3, n. 2, p. 45, 2017.
- MAZUSKI, J.E. *et al.* The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections*, v. 18, n. 1, p. 1, 2017. DOI: 10.1089/sur.2016.261.
- NASCIMBENI, R. *et al.* WSES guidelines for the management of diffuse peritonitis. *Techniques in Coloproctology*, v. 24, p. 105, 2020. DOI: 10.1007/s10151-020-02346-y.
- RHODES, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, v. 43, n. 3, p. 304, 2017. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- SILVA, L.S. *et al.* Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil de 2010 a 2019. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, p. 84, 2021. DOI: 10.11606/s1518-8787.2021055003673.
- TEIXEIRA, C. *et al.* Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em UTIs brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, n. 3, p. 364, 2020. DOI: 10.5935/0103-507X.20200063



Capítulo 10

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO NO BRASIL: DA FISIOPATOLOGIA AO MANEJO, À LUZ DA EPIDEMIOLOGIA REGIONAL

MARIA HÉLIA FERNANDES CAMPOS PINTO¹
LUIZ CEZÁRIO DOS REIS NETO¹
FRANCISCA SAMILLY BATISTA PINTO¹
MARIA ISABEL SILVA OLIVEIRA¹
JOSÉ WALTER FERREIRA BONFIM JÚNIOR¹
LOHANNA HENRIQUE PAULINO²
CLÁUDIO GLEIDISTON LIMA DA SILVA³
MARIA DO SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS⁴

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Discente – Medicina do Centro Universitário Santa Maria, UNIFSM, Cajazeiras, Paraíba, Brasil.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Patologista.

⁴Docente - Universidade Federal do Cariri - UFCA. Barbalha, Ceará, Brasil.

Palavras-Chave: Câncer Gástrico; Tratamento; Oncologia.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.10

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico representa um importante problema de saúde pública global, sendo uma das principais causas de mortalidade por neoplasias malignas no mundo. Entre seus subtipos, o adenocarcinoma destaca-se como o mais prevalente, responsável por cerca de 90% dos casos. Apesar da redução progressiva em sua incidência nas últimas décadas, especialmente em países desenvolvidos, essa neoplasia ainda apresenta taxas alarmantes de morbimortalidade, principalmente em regiões com menor acesso a diagnóstico precoce e tratamento especializado (HU *et al.*, 2021; MORGAN *et al.*, 2022).

Historicamente, a detecção tardia e a diversidade biológica da doença dificultam a padronização terapêutica, contribuindo para os desfechos desfavoráveis observados em muitos pacientes. No Brasil, a realidade não é diferente: o câncer gástrico configura-se como um dos tumores mais incidentes e letais, com destaque para disparidades regionais em termos de acesso à saúde e sobrevida. Esses aspectos reforçam a importância de estratégias de diagnóstico precoce e manejo terapêutico adequado (LAURENTINO *et al.*, 2023; SIH/SUS, 2024).

Nos últimos anos, avanços significativos foram registrados no tratamento dessa neoplasia, sobretudo com a incorporação de novas modalidades terapêuticas, como a quimioterapia perioperatória e, mais recentemente, a imunoterapia. A compreensão da biologia tumoral e dos mecanismos de escape imunológico tem possibilitado abordagens mais direcionadas, que prometem ampliar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (JAYANTHAN *et al.*, 2020; SEENEVASEN *et al.*, 2021; *American Cancer Society*, 2024).

Diante disso, este capítulo tem como objetivo revisar os principais aspectos relacionados à abordagem terapêutica do adenocarcinoma gástrico, com ênfase nos tratamentos cirúrgicos, quimioterápicos e imunoterápicos, destacando os avanços recentes e as perspectivas futuras no manejo dessa doença complexa e heterogênea.

MÉTODO

Esta revisão integrativa foi composta por meio de uma busca nas bases de dados de livre acesso: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES, Scientific Electronic Library Online (SciELO), sites oficiais do Ministério da Saúde e literatura cinzenta, no período atemporal. Foram utilizados os descritores obtidos no acrônimo de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH), os quais foram: “*Gastric Cancer*”, “*Treatment*”, “*Oncology*”. Os descritores foram combinados entre si com o operador booleano “AND”.

No decorrer do estudo foram definidos os seguintes critérios de inclusão: Artigos de acesso integral e gratuito; escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; e publicado nos últimos 10 anos (2024-2015). Ademais, foram definidos como critérios de exclusão: Estudos não publicados; não disponíveis na íntegra e fora do escopo abordado por este estudo.

Após a aplicação de todas as etapas, os artigos obtidos foram submetidos a uma análise e leitura minuciosa de seus conteúdos. As informações foram esquematizadas e apresentadas de forma descritiva em categorias temáticas, incluindo fisiopatologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Cada uma dessas categorias foi abordada de forma aprofundada no decorrer deste estudo, a

fim de garantir uma visão ampliada do tema em questão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O adenocarcinoma gástrico é responsável por mais de 90% dos casos de câncer gástrico e apresenta uma fisiopatologia complexa, resultante da interação entre fatores ambientais, infecciosos, genéticos e epigenéticos. Sua evolução geralmente segue a chamada cascata de Correa, um modelo amplamente aceito para o subtipo intestinal do adenocarcinoma. Nesse processo, ocorre uma progressão a partir de uma gastrite crônica, geralmente induzida pela infecção por *Helicobacter pylori*, que leva à atrofia da mucosa gástrica, metaplasia intestinal, displasia e, por fim, carcinoma invasivo (CORREA, 1992; POUND *et al.*, 2021).

A infecção crônica por *H. pylori* desempenha papel central na carcinogênese gástrica. A bactéria induz uma resposta inflamatória contínua que promove alterações no microambiente gástrico, como estresse oxidativo, dano ao DNA e ativação de vias de sinalização celular relacionadas à proliferação e evasão da apoptose (POUND *et al.*, 2021). Além disso, cepas de *H. pylori* que expressam o gene *cagA* estão associadas a maior risco de malignização, pois sua proteína interfere diretamente nos mecanismos de adesão celular e sinalização intracelular (AJANI *et al.*, 2022).

Do ponto de vista molecular, alterações genéticas são fundamentais na progressão tumoral. O subtipo intestinal está mais frequentemente relacionado a fatores ambientais e segue a cascata de Correa, enquanto o subtipo difuso está mais associado a alterações genéticas herdadas, como mutações germinativas no gene *CDH1*, responsável pela expressão da proteína e-caderina, essencial para a adesão celular

(LAINE *et al.*, 2021). Mutações em *TP53* também são comuns em ambos os subtipos, contribuindo para a perda de controle do ciclo celular (SMYTH *et al.*, 2020).

Fatores ambientais como dieta rica em sal, nitritos e carnes processadas, tabagismo e consumo excessivo de álcool também desempenham papel importante na fisiopatologia da doença. Esses agentes podem causar lesões diretas no epitélio gástrico e aumentar o estresse oxidativo, favorecendo o acúmulo de mutações (SMYTH *et al.*, 2020). A baixa ingestão de antioxidantes naturais presentes em frutas e vegetais ainda contribui para um microambiente propício à transformação neoplásica.

Por fim, alterações epigenéticas, como a hipermetilação de promotores gênicos e regulação por microRNAs, também participam da inativação de genes supressores tumorais e ativação de oncogenes, complementando o cenário multifatorial do adenocarcinoma gástrico (LAINE *et al.*, 2021).

Epidemiologia

O câncer gástrico, também referido neste capítulo como carcinoma gástrico, é a quinta neoplasia maligna mais comum no mundo (MORGAN *et al.*, 2022). Dentre seus subtipos histológicos, o adenocarcinoma é o mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 85% a 90% de todos os casos de câncer gástrico (HU *et al.*, 2021). Foram estimados cerca de 1,1 milhão de novos casos e 770.000 mortes por câncer gástrico em 2020 (MORGAN *et al.*, 2022). Geralmente, o sexo masculino é mais afetado, assim como indivíduos de 60 à 69 anos. Além disso, pode-se citar como fatores de risco o tabagismo, dieta rica em sal e pobre em fibras e infecção por *H. pylori* (LAURENTINO *et al.*, 2023).

No Brasil, o câncer de estômago é uma grande preocupação para o sistema de saúde,

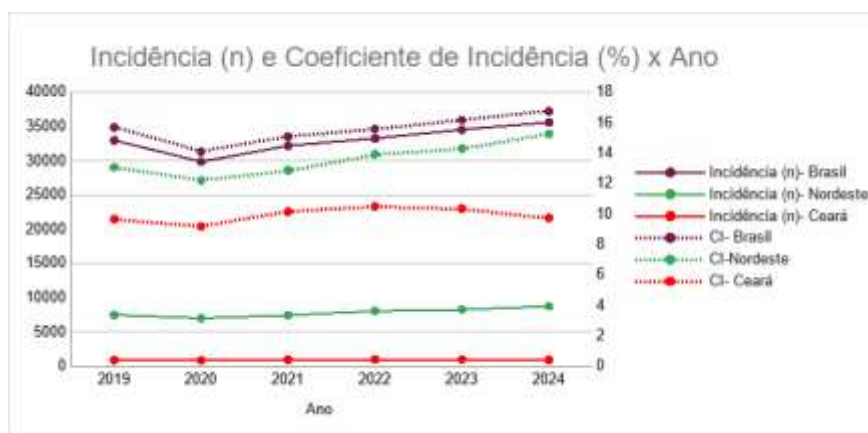
causando um impacto significativo tanto na morbidade quanto na mortalidade da população. Considerando os dados mundiais e as particularidades regionais do país, a enfermidade exibe variados padrões de incidência e sobrevida, espelhando as alterações socioeconômicas, culturais e até ambientais. Para compreender melhor a situação epidemiológica do câncer gástrico em âmbito nacional e regional, é imprescindível examinar dados oficiais de internações e mortes, que são apresentados em sistemas de informação como o SIH/SUS e outros bancos de dados de saúde pública.

Como parte do estudo epidemiológico do carcinoma gástrico no Brasil, é crucial entender o impacto da doença através de suas conse-

quências no sistema de saúde. As internações por câncer gástrico são um significativo indicador indireto da incidência e da severidade clínica da doença, particularmente em situações de difícil rastreamento populacional. Para esse propósito, recolhemos informações do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), utilizando a plataforma TabNET, referente ao período de 2019 a 2024.

A **Figura 10.1** mostra a quantidade total de internações hospitalares causadas por neoplasia maligna do estômago (CID-10: C16), juntamente com os coeficientes de incidência estimados por 100.000 habitantes, abrangendo o Brasil, a Região Nordeste e o Ceará.

Figura 10.1 Incidência e Coeficiente de Incidência



Legenda: Incidência do câncer gástrico a nível nacional e regional e seu respectivo coeficiente

Fonte: adaptado do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

No contexto brasileiro, notou-se um crescimento de cerca de 8% durante o período em análise. O coeficiente de incidência nacional também registrou um aumento, passando de cerca de 15,68 em 2019 para cerca de 16,74 em 2024. A situação se repete na Região Nordeste, passando de 7.459 internações em 2019 para 8.720 em 2024.

No mesmo período, o coeficiente de incidência regional passou de 13,06 para 15,26 internações. Embora tenha ficado abaixo da média nacional em todos os anos analisados, o Nordeste vem se aproximando gradualmente do padrão nacional, indicando um aumento proporcional do efeito da doença na área. Por outro lado, o Ceará exibe coeficientes de incidência

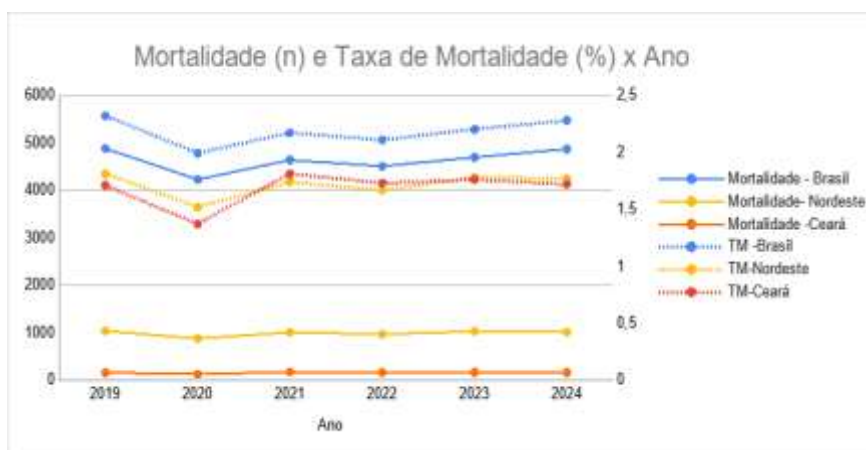
menores do que os registrados nas escalas nacional e regional.

O total de hospitalizações passou de 882, em 2019, para 899, em 2024, atingindo um pico de 970 ocorrências em 2022. Os índices de incidência variaram de 9,65 a 10,49, sugerindo uma relativa estabilidade ao longo dos anos, com uma pequena diminuição no último ano analisado. Estes números demonstram não só o crescimento absoluto nas internações por câncer de estômago, mas também a expansão relativa de sua incidência em variados contextos populacionais.

A **Figura 10.2** apresenta o número total de óbitos registrados por neoplasia maligna do estômago, além das taxas de mortalidade aproximadas por 100.000 habitantes, referentes ao Brasil, à Região Nordeste e ao estado do Ceará de 2019 a 2024. É crucial enfatizar que as taxas fornecidas são projeções aproximadas, fundamentadas nas populações médias de cada região durante o período em análise.

No cenário nacional, notou-se uma leve oscilação, o que denota certa estabilidade nos índices de mortalidade, mesmo com as variações anuais. A estimativa da taxa de mortalidade, apresentou valores variando de aproximadamente 1,99 em 2020 a 2,32 em 2019, refletindo uma leve tendência de recuperação após uma queda observada no primeiro ano da pandemia de COVID-19 — contexto que pode ter influenciado tanto no acesso a serviços de saúde quanto no diagnóstico precoce. No Ceará, o número total de mortes por câncer de estômago variou de 126 em 2020 para 168 em 2021. Durante todo o período, a taxa de mortalidade no Ceará manteve-se relativamente estável em torno de 1,7. Essa estabilidade indica uma continuidade dos fatores de risco e do padrão de detecção da doença no estado, mesmo que ainda seja preciso levar em conta o possível subdiagnóstico em certas áreas

Figura 10.2 Mortalidade e Taxa de Mortalidade



Legenda: Mortalidade do câncer gástrico a nível nacional e regional, assim como sua respectiva taxa.

Fonte: adaptado do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Manifestações clínicas

O adenocarcinoma gástrico é uma das patologias mais frequentes no trato gastrointestinal. As manifestações clínicas são hetero-

gêneas e mutáveis segundo a localização do tumor, o estágio e o subtipo histológico. Além disso, convém ressaltar a dificuldade na efetivação do diagnóstico precoce, devido a ines-

pecificidade dos sintomas iniciais ou até mesmo o longo período assintomático. Dessa forma, o diagnóstico já em estágio avançado é frequente e, por conseguinte, representa um pior o prognóstico e diminuição da sobrevida, como a ocorrência de metástases, tumor heterogêneo e resistente ao tratamento (SEXTON *et al.*, 2020).

Com isso, é comum, dentre as primeiras manifestações, a ocorrência de dor abdominal na região epigástrica, inapetência, redução na ingestão oral e, consequentemente, perda de peso. Somado a isso, pode ocorrer náusea, vômito, disfagia e sensação de saciedade precoce. Dessa forma, observa-se a progressão do quadro com anorexia e caquexia, sendo essa perda ponderal o principal sintoma inicial da doença (RAMACHANDRAN *et al.*, 2024).

Ademais, há a ocorrência de Hemorragia Digestiva Alta (HDA), que com frequência se manifesta na forma de hematêmese e melena. Nesse contexto, é relevante ressaltar que o sangramento intestinal também pode estar presente de maneira lenta e crônica, na forma de sangue oculto nas fezes, cursando a patologia a um quadro de anemia sintomática, com palidez e astenia (RAMACHANDRAN *et al.*, 2024).

Outro aspecto importante registrado na literatura é a incidência de trombocitose, que, somada a um estado de hipercoagulabilidade, podem ocasionar tromboembolismo venoso em pacientes em estado avançado. Essa conjuntura aumenta as taxas de mortalidade em pacientes com câncer gástrico. Além disso, entre as manifestações hematológicas citadas destaca-se a ocorrência de leucocitose e eosinofilia. Ainda no mesmo estudo, foi constatada a presença de alterações endócrinas como a hiponatremia causada por SIADH (Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético), onde o ADH é secretado em excesso, ocasionando retenção de água e, consequentemente, diluição

do sódio. Desse modo, a presença dessa síndrome é ilustrada, com mais frequência, em casos mais graves e está relacionada à diminuição no tempo de sobrevida (POONYAM; AUMPAN; VILAICHONE, 2021).

Outrossim, achados no exame físico são mais frequentes em quadros avançados, em que pode estar presente hepatomegalia, icterícia e ascite, devido, principalmente, à ocorrência de metástase no fígado com comprometimento do ducto biliar. Somado a isso, há o acometimento de linfonodos na região do abdômen, pescoço e região axilar, a exemplo da linfadenopatia supraclavicular. Esse último é conhecido como gânglio de Virchow e trata-se de um sinal semiológico indicativo de câncer gástrico (MITHANY *et al.*, 2024; RAMACHANDRAN *et al.*, 2024).

Além disso, no contexto das metástases, pode estar presente um tumor secundário no ovário e na região anatômica conhecida do fundo de saco retouterino ou retovesical, também chamado de fundo de saco de Douglas. Esse último é caracterizado como uma massa palpável identificada no exame de toque retal, constituindo o sinal clínico chamado de prateleira de Blummer (RAMACHANDRAN *et al.*, 2024).

Por fim, podem ocorrer síndromes paraneoplásicas, que são sinais e sintomas produzidos por efeito indireto do tumor. No caso do adenocarcinoma gástrico, pode ocorrer manifestações dermatológicas como acantose nigricans, caracterizada pela hiperpigmentação nas áreas de dobras corporais, e ceratose seborreica, lesão benigna verrucosa de coloração marrom, que constitui o Sinal de Leser Trélat. Além desses, anemia hemolítica microangiopática e síndrome de Trousseau, que se manifesta como trombose venosa superficial, são outros sinais presentes (CARMO; CAVALCANTE; AQUINO, 2024).

Diagnóstico

O diagnóstico do adenocarcinoma gástrico é realizado, preferencialmente, por meio da endoscopia digestiva alta com biópsia da lesão suspeita. Esse exame permite a visualização direta da mucosa gástrica e a coleta de material para análise histopatológica, sendo fundamental que o laudo especifique o local da lesão e o grau de disseminação no órgão. A endoscopia é considerada o método mais sensível para a detecção do câncer gástrico, inclusive em estágios iniciais da doença. Estudos demonstram que o rastreamento endoscópico contribui significativamente para a redução da mortalidade associada ao adenocarcinoma gástrico. (BARCHI *et al.*, 2020; BRASIL, 2018)

Em associação à endoscopia, pode ser realizada a citologia endoscópica, técnica que, por meio da combinação de diferentes métodos, permite uma avaliação citológica detalhada das células do trato gastrointestinal. Entre suas vantagens em relação à biópsia convencional, destacam-se o caráter minimamente invasivo, a possibilidade de repetição em intervalos menores e a obtenção de resultados em menor tempo (BARCHI *et al.*, 2020; BRASIL, 2018).

A investigação diagnóstica geralmente é iniciada após a suspeita clínica, motivada por sintomas como plenitude gástrica precoce, náuseas, vômitos, hemorragia digestiva alta ou baixa, perda de peso, anorexia e astenia. Esses sinais e sintomas orientam a realização dos exames complementares (BRASIL, 2018).

A tomografia computadorizada (TC) é indicada para avaliação do estadiamento da doença, sendo útil na detecção de metástases hepáticas, pulmonares e linfonodais, além de auxiliar na identificação de carcinomatose peritoneal. A ressonância magnética (RM) deve ser reservada para situações em que seus achados possam modificar a conduta terapêutica (BRASIL, 2018).

A ecoendoscopia digestiva alta (ou ultrassonografia endoscópica) é particularmente indicada em casos de suspeita de câncer gástrico com biópsias iniciais negativas. Este exame permite determinar com maior precisão a profundidade da invasão tumoral e a extensão da lesão, sendo recomendada sua associação a outros métodos diagnósticos sempre que necessário, especialmente em casos mais complexos (BARCHI *et al.*, 2020).

Nos casos em que biópsias endoscópicas repetidas não confirmam o diagnóstico, a ressecção endoscópica da mucosa pode ser realizada tanto para fins diagnósticos quanto para estadiamento da neoplasia. Ainda assim, a endoscopia digestiva alta permanece como o principal método para o diagnóstico do adenocarcinoma gástrico (BARCHI *et al.*, 2020).

Em situações de persistente dúvida diagnóstica ou para investigação de carcinomatose peritoneal não evidenciada pela TC, a laparoscopia diagnóstica pode ser indicada. Este procedimento contribui significativamente para o estadiamento adequado do adenocarcinoma gástrico, além de permitir a detecção de metástases peritoneais não identificadas por exames de imagem convencionais (BARCHI *et al.*, 2020).

Por fim, a dosagem de marcadores tumorais, como CA 72-4, CA 19-9 e CEA, pode ser útil na avaliação pré-operatória e no monitoramento da resposta ao tratamento. A elevação desses marcadores geralmente está associada à presença de doença avançada. Destaca-se que, durante o seguimento, a elevação isolada do CA 72-4 pode indicar recidiva do adenocarcinoma gástrico, sendo, portanto, um importante marcador de recorrência (BARCHI *et al.*, 2020; BRASIL, 2018).

O estadiamento do câncer gástrico baseia-se no sistema TNM (Tumor, Linfonodos, Metástase), elaborado pelo *American Joint Com-*



mittee on Cancer (AJCC). Atualmente, a 8ª edição do manual de estadiamento (conforme **Tabela 10.1**) representa a referência mais atual e amplamente utilizada na prática clínica e em

estudos científicos. Esse sistema permite uma avaliação precisa da extensão da doença, orientando tanto o prognóstico quanto às estratégias terapêuticas (BRASIL, 2018).

Tabela 10.1 Estadiamento do Adenocarcinoma Gástrico de acordo com AJCC 8ª edição

<i>Estágio</i>	<i>T (tumor)</i>	<i>N (linfonodos regionais)</i>	<i>M (metástase à distância)</i>	<i>Descrição simplificada</i>
0	Tis	N0	M0	In situ
IA	T1	N0	M0	Tumor superficial
IB	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	
IIA	T1	N2	M0	Tumor mais avançado nos linfonodos
	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
IIB	T1	N3a	M0	
	T2	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T4a	N0	M0	
IIIA	T2	N3a	M0	
	T3	N2	M0	
	T4a	N1	M0	
IIIB	T3	N3a	M0	
	T4a	N2	M0	
	T4b	N0-N1	M0	
IIIC	T4a	N3a ou N3b	M0	Tumor localmente avançado
	T4b	N2 ou N3a ou N3b	M0	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Metástase à distância

Legenda: **Tis**. Carcinoma *in situ*. **T1**. invade lâmina própria/submucosa. **T2**. invade a muscular. **T3**. invade subserosa. **T4a**. invade camada visceral da submucosa. **T4b**. invade estruturas adjacentes. **N0**. Nenhum linfonodo. **N1**. 1-2 linfonodos. **N2**. 3-6 linfonodos. **N3a**. 7-15 linfonodos. **N3b**. ≥ 16 linfonodos. **M0**. Sem metástase. **M1**. Metástase.

Fonte: Adaptado de BRASIL (2018).

Tratamento

O tratamento da adenocarcinomatose gástrica é múltiplo, abrangendo desde a cirurgia até a imunoterapia. Nesse sentido, fatores como o momento de instituição de cada uma das alternativas terapêuticas, a possibilidade de serem combinadas ou não e a sequência dos tratamentos a serem realizados são algumas das questões mais debatidas. Entretanto, é importante ressaltar que ainda não há a definição de um único e melhor caminho para esse tipo de neoplasia maligna, de forma que apenas pode-se, então, analisar quais destes apresentam maior taxa de cura e sobrevida sem recidivas para cada estágio clínico da doença.

A cirurgia, conforme a CONITEC (2018), é o tratamento realizado em 85% dos casos de pacientes diagnosticados com o adenocarcinoma de estômago, embora a taxa de recidiva seja alta. Nesse viés, destacam-se a ressecção endoscópica e a linfadenectomia, cirurgias as quais devem ser definidas de acordo com a localização do câncer, seu estadiamento, as condições clínicas do paciente e a experiência da equipe profissional. Segundo Barchi *et al.* (2020), os tumores de adenocarcinoma bem diferenciados, restritos à mucosa (T1a), menores que 2 cm no seu maior eixo e não ulcerados são os tumores cuja recomendação para tratamento endoscópico possui mais respaldo nas principais sociedades médicas envolvidas no tratamento do CG precoce, como a International Gastric Cancer Association, pois há um baixo risco de metástase linfonodal e apresenta elevados índices de sobrevivência, os quais são semelhantes aos alcançados pela gastrectomia padrão. No entanto, a ressecção endoscópica requer um diagnóstico endoscópico e histológico específicos, pois lesões precoces com invasão de camada submucosa, ulceradas, do tipo difuso e maiores que 2 cm não podem sofrer

ressecção cirúrgica, exceto em casos de pacientes com alto risco cirúrgico.

No que diz respeito à efetividade da linfadenectomia (seja a mais extensa, D2, ou a mais limitada, D1), por sua vez, tem-se uma literatura inconclusiva, pois não há evidência de benefício na sobrevida global com a linfadenectomia mais extensa. Nesse sentido, a remoção de linfonodos perigastricos (D1) está indicada para fase mais precoce, enquanto que a linfadenectomia D2 é recomendada como o tratamento padrão com intenção curativa para GC avançado (BARCHI *et al.*, 2021).

Nesse sentido, com referência à agentes citotóxicos, são inúmeras as opções, mas a escolha irá depender totalmente do estado do paciente, levando em consideração suas comorbidades, assim como o perfil de toxicidade. Contudo, é inegável que agentes em associação atuam de forma muito mais potente, e geralmente é entre fluoropirimidina e platina. Numa segunda linha de tratamento, é possível se pensar. Com base nos achados dos estudos MAGIC (quimioterapia perioperatória com o regime ECF — epirrubicina, cisplatina e infusão contínua de 5-fluorouracil) e SWOG INT-0116 (regime de MacDonald — quimiorradioterapia adjuvante com 5-FU como radiosensibilizador), evidenciou-se que o tratamento multimodal do câncer gástrico localmente avançado promove uma melhora significativa na sobrevida global quando comparado à realização exclusiva da cirurgia (JAYANATHAN *et al.*, 2020).

A imunoterapia tem se destacado como uma abordagem inovadora e promissora no enfrentamento de diferentes tipos de câncer, ao empregar substâncias capazes de estimular o sistema imunológico a reconhecer e combater as células malignas de maneira mais eficiente (SEENE-EVASSEN *et al.*, 2021). Fármacos como o Ni-

volumabe (Opdivo®) e o Pembrolizumabe (Keytruda®) são exemplos de agentes que atuam inibindo a proteína PD-1, presente nas células T. Essa proteína atua como um freio natural do sistema imune, impedindo que ele ataque células do próprio organismo. Ao bloquear essa via, esses medicamentos liberam as defesas imunológicas, permitindo uma ação mais intensa contra os tumores, o que pode resultar na diminuição de seu tamanho ou na lentificação de seu desenvolvimento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2024)

CONCLUSÃO

O adenocarcinoma gástrico permanece como um dos maiores desafios oncológicos da atualidade, especialmente devido à sua apresentação insidiosa, alta heterogeneidade biológica e elevado índice de diagnóstico tardio. Como discutido ao longo deste capítulo, apesar dos avanços terapêuticos observados nas últimas décadas — com destaque para o desenvolvimento de esquemas quimioterápicos mais eficazes, novas técnicas cirúrgicas e, mais recentemente, a incorporação da imunoterapia —, o

prognóstico da doença ainda é des-favorável na maioria dos casos, particularmente nos estágios avançados.

A compreensão aprofundada da fisiopatologia, incluindo os fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, bem como das peculiaridades clínicas e epidemiológicas, é essencial para o delineamento de estratégias de rastreamento mais eficazes e personalizadas. A análise dos dados nacionais e regionais, especialmente no contexto brasileiro, evidencia disparidades importantes no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento, o que reforça a necessidade de políticas públicas integradas, que priorizem a equidade no cuidado oncológico. Cuidado esse que requer a atuação multiprofissional e o uso criterioso dos métodos diagnósticos e de estadiamento para o direcionamento terapêutico adequado e individualizado.

Assim, este trabalho evidencia a importância de uma abordagem abrangente do adenocarcinoma gástrico, aliando conhecimento científico, prática clínica e políticas de saúde pública, no enfrentamento desta patologia que, apesar da sua secularidade, ainda impõe consideráveis desafios à medicina moderna.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJANI, J. A. *et al.* Gastric cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, [S.l.], v. 20, n. 5, p. 505, 2022. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>.
- BAGARIA, R. J. *et al.* MAGIC versus MacDonald treatment regimens for gastric cancer: Trends and predictors of multimodal therapy for gastric cancer using the National Cancer Database. *American Journal of Surgery*, [S.l.], v. 219, n. 4, p. 696–702, 2019. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.01.035. Disponível em: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(19\)30263-6/abstract](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(19)30263-6/abstract). Acesso em: 16 abr. 2025.
- BARCHI, Leandro Cardoso *et al.* Diretrizes da Associação Brasileira de Câncer Gástrico (Parte 1): atualização sobre o diagnóstico, estadiamento, tratamento endoscópico e seguimento. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 33, n. 1, p. e1494, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/9XtZtTZkJ9XgRKRlBndscYB>. Acesso em: 19 abr. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 15 de janeiro de 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, n. 13, p. 41–44, 18 jan. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Adenocarcinoma de Estômago*. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br>. Acesso em: 16 abr. 2025.
- CARMO, G. C. D.; CAVALCANTE, R. M.; AQUINO, T. M. F. Gastric cancer: an overview. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), v. 70, suppl 1), p. e2024S116, 2024. DOI: 10.1590/1806-9282.2024S116.
- CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, [S.l.], v. 52, n. 24, p. 6735–6740, 1992.
- HU, B. *et al.* Gastric cancer: Classification, histology and molecular pathology. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, [S.l.], v. 11, n. 3, p. 515–528, 2021. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.12.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8121052/>. Acesso em: 10 abr. 2025.
- HU, H.-M. *et al.* Survival outcomes of management in metastatic gastric adenocarcinoma patients. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 23142, 30 nov. 2021.
- IBGE. IBGE | Portal do IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 15 abr. 2025.
- LAINE, R. F. *et al.* Molecular classification and genetics of gastric cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*, [S.l.], v. 50, n. 3, p. 543–556, 2021.
- LAURENTINO, L. S. *et al.* Câncer gástrico no Brasil: uma análise da distribuição espacial da mortalidade entre os estados brasileiros. *Brazilian Journal of Information in Health Sciences*, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 78, 2023. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1162/1323>. Acesso em: 15 abr. 2025.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 20 abr. 2025.
- MITHANY, R. H. *et al.* Gastric Cancer: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2024 Mar 10;16(3):e55902. DOI: 10.7759/cureus.55902.
- MORGAN, E. *et al.* The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*, v. 47, p. 101404, maio 2022.
- POONYAM, P.; AUMPAN, N.; VILAICHONE, R. K. Prognostic factors for survival in patients with gastric adenocarcinoma. *Cancer Reports (Hoboken)*, v. 4, n. 1, p. e1305, 2021. DOI: 10.1002/cnr2.1305. Epub 2020 Oct 19.
- POUND, M. W. *et al.* Helicobacter pylori and gastric cancer: Pathogenesis and treatment strategies. *Current Gastroenterology Reports*, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 1–8, 2021.



RAMACHANDRAN, R. *et al.* Gastric Cancer: Clinical Features, Screening, Diagnosis, Treatment, and Prevention *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, v. 14, n. 2, p. 49, 2024. DOI: 10.55729/2000-9666.1304.

SEXTON, R. E. *et al.* Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Reviews*, v. 39, n. 4, p. 1179-1203, 2020. DOI: 10.1007/s10555-020-09925-3.

SMYTH, E. C. *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, [S.l.], v. 31, n. 10, p. 1193, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.007>.



Capítulo 11

ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA (APLV)

LARISSA MESQUITA FIÚZA PEREIRA¹
TAÍSSA THÁTyla DE CASTRO¹
VINICIUS FERREIRA MARINHO¹
NEYTON CARLOS DA SILVA¹
CICERA DAIANE DOS SANTOS LUNA¹
JOÃO VICTOR DE FRANÇA ALVES¹
RAIMUNDO FAUSTINO DE ARAUJO NETO²
WLADIA GISLAYNNE DE SOUSA TAVARES³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Discente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Residente em Pediatria.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Pediatria e Neonatologista.

Palavras-Chave: Alergia Alimentar; Leite de Vaca; Imunoterapia.

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.11

INTRODUÇÃO

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) representa uma das alergias alimentares mais comuns na infância, acometendo principalmente lactentes nos primeiros anos de vida.

Caracteriza-se por uma resposta imunológica exacerbada e inadequada a proteínas específicas do leite de vaca, por exemplo, a caseína, a alfa-lactoalbumina e a betalactoglobulina. A reação pode ocorrer por mecanismos mediados por imunoglobulina E (IgE), por mecanismos não mediados por IgE ou por uma combinação de ambos.

Alterações na integridade das barreiras epiteliais da pele e da mucosa gastrointestinal, aliadas a fatores genéticos e ambientais, promovem a sensibilização aos alérgenos. A disbiose intestinal também está implicada na patogênese da APLV, visto que afeta a indução da tolerância imunológica.

As manifestações clínicas variam conforme o mecanismo imunológico envolvido, podendo incluir sintomas gastrointestinais (diarreia, vômitos, sangue nas fezes), cutâneos (urticária, dermatite atópica) e respiratórios (sibilância, rinite). Em casos graves, pode ocorrer anafilaxia, exigindo intervenção médica imediata.

Devido a sua alta prevalência e ao impacto na qualidade de vida da criança, o reconhecimento precoce da APLV é fundamental.

Portanto, é de suma importância o conhecimento acerca da fisiopatologia, dos sintomas clínicos e do tratamento da APLV, de modo a aprimorar o diagnóstico dessa condição pelos médicos brasileiros.

MÉTODO

Para a revisão de literatura, foi realizada uma busca na base de dados “Public Medline

(PubMed)”, com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MESH): “*Milk Hypersensitivity*”. Foram escolhidos artigos científicos gratuitos publicados em português, inglês e espanhol, os quais atendessem o recorte temporal dos últimos cinco anos (2025-2020).

A partir da pesquisa utilizando o descritor “*Milk Hypersensitivity*”, foram encontrados um total de 7.469 resultados. Após a exclusão de artigos que foram publicados há mais de cinco anos, obtiveram-se 1.263 resultados.

Com a aplicação do sistema de filtros: artigos publicados na sua íntegra com acesso gratuito e artigos publicados em Português, Inglês e Espanhol, restaram 631 resultados. Nesse contexto, os textos científicos restantes foram analisados de forma criteriosa e os que se encaixaram no tema da pesquisa e de relevância metodológica foram incluídos e selecionados para compor o texto-base de revisão e aprofundamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

As alergias alimentares são caracterizadas pela hipersensibilidade do sistema imune a um antígeno específico. Nesse contexto, alterações anatômicas ou funcionais no epitélio da mucosa digestiva ou da pele, os quais constituem a primeira barreira defensiva do corpo, podem gerar uma maior sensibilização a certas substâncias, variando individualmente (MEHAUDY *et al.*, 2022). Desse modo, o epitélio defeituoso de um indivíduo com APLV, ao entrar em contato com o leite, desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias.

A APLV pode se manifestar por três mecanismos imunológicos: os mediados por IgE, os não mediados por IgE e os mistos, que envolvem as duas maneiras. Na forma mediada por IgE, a exposição às proteínas do leite de

vaca, como as caseínas e as proteínas do soro (alfa-lactoalbumina e betalactoglobulina), leva à produção de anticorpos IgE específicos. Desse modo, o IgE sintetizado se liga a mastócitos e basófilos, desencadeando a liberação de histamina, a qual, muitas vezes, provoca sintomas alérgicos imediatos (SILVA *et al.*, 2022).

A integridade da microbiota intestinal também está intimamente ligada aos processos alérgicos alimentares. Na Alergia à Proteína do Leite de Vaca, a diversidade da microbiota intestinal é reduzida, podendo levar a uma disbiose. Assim, haverá um desequilíbrio na indução e na manutenção da tolerância imunológica (FERREIRA *et al.*, 2022).

Ademais, na forma não mediada por IgE, os sintomas são geralmente tardios e envolvem mecanismos imunológicos celulares, como a ativação de linfócitos T, provocando uma inflamação intestinal e sintomas gastrointestinais persistentes (SILVA *et al.*, 2022).

Diversos fatores têm correlação com o prejuízo da microbiota e, consequentemente, com o desenvolvimento das alergias alimentares, como a falta de aleitamento materno e o uso precoce de antibióticos e de fármacos inibidores da bomba de prótons (COSTA *et al.*, 2021).

Deve-se ressaltar que a APLV e a intolerância à lactose, frequentemente usadas como sinônimos, possuem diferentes etiopatogenias. Enquanto a intolerância à lactose ocorre devido à atividade insuficiente da lactase no intestino delgado e/ou a uma grande quantidade de lactose ingerida, a APLV é uma reação imunológica aberrante às proteínas do leite de vaca, principalmente caseína e β -lactoglobulina. Entretanto, as manifestações clínicas dessas duas condições, principalmente os seus sinais e sintomas gastrointestinais, são muito semelhantes, podendo levar a falhas no diagnóstico (DARMA *et al.*, 2024).

Epidemiologia

A Alergia à Proteína do Leite de Vaca acomete 0,5 a 3% das crianças até o primeiro ano de vida, sendo menos prevalente nas que possuíam aleitamento materno (MEHAUDY *et al.*, 2022).

Na Europa, dados recentes indicam uma prevalência auto declarada de alergias alimentares de até 13,1% em crianças, sendo a APLV a mais frequente. No entanto, quando confirmada por testes diagnósticos específicos, como a provocação alimentar duplo-cego controlado por placebo, essa prevalência cai para cerca de 0,8% (TURNER *et al.*, 2023).

Nos Estados Unidos, estudos populacionais estimam que a APLV afete entre 1,9% e 4,9% das crianças, sendo a alergia alimentar mais comum em lactentes (KIM *et al.*, 2021).

No Brasil, um estudo clínico que analisou os sinais e sintomas da APLV nas 5 regiões encontrou uma prevalência de 5,4% e uma incidência de 2,2% de crianças alérgicas ao leite, situadas na faixa etária de até 2 anos de idade (BRASIL, 2022).

Na Região Nordeste, embora dados isolados sejam escassos, o estudo supracitado apontou uma prevalência de APLV semelhante à média nacional, em torno de 5,4% em crianças de até 2 anos. Fatores como menor acesso a especialistas, sobretudo em locais afastados dos centros urbanos, e diagnósticos tardios podem influenciar na subnotificação e manejo da doença na região.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da APLV variam de acordo com o tipo de resposta imunológica envolvida, podendo ser mediadas por IgE, não mediadas por IgE ou mistas. As reações mediadas por IgE, geralmente, ocorrem até duas horas após a ingestão do leite de vaca, podendo

provocar sintomas cutâneos, gastrointestinais e respiratórios.

A título de exemplo, os sintomas cutâneos envolvem o aparecimento de urticária, angioedema e prurido, enquanto os gastrointestinais se caracterizam por vômitos e dor abdominal. Os sintomas respiratórios, frequentemente, estão ligados à rinite e à sibilância. Em casos graves, pode ocorrer anafilaxia, uma reação potencialmente fatal (FLORES *et al.*, 2022).

As reações alérgicas não mediadas por IgE apresentam sintomas tardios, surgindo entre 6 e 48 horas após a ingestão. Essas manifestações são predominantemente gastrointestinais, incluindo diarreia, vômitos, presença de sangue nas fezes e dor abdominal.

A APLV não mediada por IgE pode estar associada a condições clínicas específicas, como a Síndrome da Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar, caracterizada por vômitos intensos, letargia e diarreia, podendo evoluir para um estado de desidratação e choque. Além disso, a APLV pode influenciar no desenvolvimento da Enteropatia Induzida por Proteína Alimentar, que leva à má absorção intestinal e falha no crescimento, e da Proctocolite Alérgica, a qual se manifesta por meio do aparecimento de sangue nas fezes de lactentes, comumente, em bom estado geral (NETO *et al.*, 2023; VENTER *et al.*, 2021).

Alguns pacientes apresentam manifestações mistas, com sintomas imediatos e tardios simultaneamente, como eczema associado a distúrbios gastrointestinais, sugerindo uma resposta imunológica combinada (ARMENTIA *et al.*, 2023).

Diagnóstico

O diagnóstico da APLV é clínico, baseado em uma anamnese detalhada que considera a relação temporal entre a ingestão de leite e o aparecimento dos sintomas, bem como o histórico

familiar de alergias. Em casos mediados por IgE, podem ser realizados testes cutâneos (*Prick Test*) e a dosagem de IgE específica, de modo a complementar o diagnóstico (FLORES *et al.*, 2022).

Figura 11.1 *Prick Test*



Fonte: *Women's Alphabet* (2020).

Em casos não mediados por IgE, exames para rastrear sangue oculto nas fezes e a avaliação de eosinofilia podem ser indicados para confirmar a alergia (VENTER *et al.*, 2021).

O teste de provocação oral com leite de vaca é considerado o padrão-ouro no diagnóstico da APLV. Quando bem indicado e realizado sob supervisão médica, especialmente em ambientes hospitalares, oferece segurança e precisão diagnóstica. Em casos de risco aumentado de anafilaxia, o teste deve ser feito com monitoramento rigoroso (FERNÁNDEZ-RIVAS *et al.*, 2022).

Tratamento

O tratamento básico recomendado para pessoas com alergias alimentares é evitar a exposição às substâncias alérgicas. Nesse contexto, no caso de bebês com menos de seis meses de idade alérgicos à proteína do leite, é sugerido o aleitamento materno exclusivo ou a utilização de fórmula infantil com a proteína do leite de vaca hidrolisada ou com aminoácidos (DARMA *et al.*, 2024).

A imunoterapia utilizando doses crescentes de leite de vaca também pode ser utilizada, dependendo da gravidade do caso, para a obtenção de uma melhor tolerância à proteína do leite. A administração dessas doses de forma controlada, as quais podem ser aplicadas de forma oral, sublingual ou cutânea, frequentemente, resulta na diminuição da ação de células efetoras, como mastócitos e basófilos, que participam da resposta inflamatória ligando-se ao IgE. Dessa maneira, há uma menor estimulação do sistema imune e, consequentemente, uma menor sintomatologia (MAHAUDY *et al.*, 2022).

O Omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, atualmente, está sendo testado para o tratamento de alergias alimentares. Nessa perspectiva, ele tem o potencial de aumentar o limiar de reatividade a alimentos quando administrado isoladamente e, quando administrado junto à imunoterapia oral, de reduzir a incidência e a gravidade de eventos adversos e diminuir o tempo necessário para escalonamento da dose (WOOD *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A Alergia à Proteína do Leite de Vaca é uma condição clínica de importante conhecimento, cuja fisiopatologia multifatorial envolve a interação entre predisposição genética, alterações imunológicas e fatores ambientais, além do papel da microbiota intestinal. Sua apresentação clínica diversa, com manifestações cutâneas, respiratórias e gastrointestinais, torna o diagnóstico desafiador, exigindo investigação criteriosa.

O manejo baseia-se na exclusão dietética e, em alguns casos, na imunoterapia oral e na utilização de biológicos como o Omalizumabe, visando à indução de tolerância. A distinção precisa entre APLV e intolerância à lactose é fundamental para evitar abordagens terapêuticas inadequadas. O aprofundamento do conhecimento sobre a APLV contribui para uma maior segurança e eficiência nas práticas clínicas, especialmente diante do crescente número de diagnósticos e da necessidade de protocolos terapêuticos individualizados.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMENTIA, A. *et al.* Cow's milk allergy: immunopathogenesis and diagnosis. *Frontiers in Pediatrics*, v. 11, p. 1012345, 2023. DOI: 10.3389
- CONITEC. Alergia à Proteína do Leite de Vaca. Brasília, DF: CONITEC, 2022.
- COSTA, M. B. *et al.* Environmental and genetic factors in cow's milk allergy: an integrative review. *Revista Nutrivia*, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2021.
- DARMA, A. *et al.* Lactose intolerance versus cow's milk allergy in infants: a clinical dilemma. *Nutrients*, v. 16, n. 3, p. 414, 31 jan. 2024. DOI: 10.3390
- FERNÁNDEZ-RIVAS, M. *et al.* The different clinical phenotypes of cow's milk allergy: implications for diagnosis and therapy. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 33, n. 4, p. 378–389, 2022. DOI: 10.1111
- FERREIRA, L. T. *et al.* Gut microbiota and food allergy: implications for tolerance. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 74, n. 5, p. 632–640, 2022. DOI: 10.1097
- FLORES, A. *et al.* Consensus on the diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy in Mexico. *Revista de Gastroenterología de México*, v. 87, n. 3, p. 314–326, 2022. DOI: 10.1016
- KIM, J. S.; NOWAK-WĘGRZYN, A. The epidemiology and management of cow's milk allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v. 21, n. 3, p. 251–257, 2021. DOI: 10.1097
- MARTINS, F. *et al.* Epidemiology and characteristics of cow's milk protein allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 34, n. 2, p. 221–230, 2023.
- MEHAUDY, R. *et al.* Cow's milk protein allergy: new knowledge from a multidisciplinary perspective. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 120, n. 3, 1 jun. 2022. DOI: 10.5546
- SANTOS, A. F. *et al.* Cow's milk allergy: Towards an evidence-based diagnosis and management in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 33, n. 4, p. 378–389, 2022. DOI: 10.1111
- SANTOS, D. P. *et al.* Oral immunotherapy for cow's milk allergy: clinical and immunological outcomes. 2021. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. DOI: 10.1097
- SILVA, R. A. *et al.* Immunological mechanisms of IgE mediated cow's milk allergy. *Revista de Medicina e Saúde*, v. 10, n. 2, p. 45–52, 2022.
- VENTER, C. *et al.* Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: a UK primary care practical guide. *Clinical and Translational Allergy*, v. 11, 2021. DOI: 10.1186



Capítulo 12

ABORDAGENS DO CÂNCER COLORRETAL

MARIA OLÍVIA EMÍDIO DOS SANTOS¹
BIANCA COSTA ANDRADE¹
CICERA DAIANE DOS SANTOS LUNA¹
ISIS RODRIGUES DE SOUZA¹
LÍGIA SOUSA VIANA¹
PAULA ANALY FÉLIX DA SILVA¹
MARIA DO SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS²

¹*Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

²*Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras-Chave: Câncer Colorretal ; Diagnóstico Precoce ; Abordagens Terapêuticas .

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.12

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR), o mais prevalente entre os cânceres gastrointestinais, é a terceira malignidade mais comum, além de ser a terceira principal causa de morte relacionada ao câncer globalmente. Embora, tradicionalmente, associado apenas a pessoas idosas, a incidência de CCR entre a população mais jovem [CCR de início precoce (EO-CCR)] vem ganhando mais relevância à medida que a prevalência da doença aumenta ano após ano. Um fator desencadeante para essa tendência é a dificuldade da detecção precoce da doença (SARAIVA *et al.*, 2023).

Países com altos valores de índice de desenvolvimento humano (IDH) relatam as maiores taxas de incidência, em grande parte devido a padrões alimentares e fatores de estilo de vida, incluindo alto consumo de carnes vermelhas e processadas, bebidas açucaradas e obesidade. Por outro lado, países com valores de IDH baixos a médios estão experimentando uma incidência crescente de CCR impulsionada pela urbanização, dietas ocidentalizadas e populações envelhecidas, agravadas pelo acesso limitado aos serviços de saúde (MATSUDA *et al.*, 2025).

A carcinogênese colorretal envolve uma série de mecanismos fisiopatológicos, como proliferação celular descontrolada, falhas na diferenciação celular, resistência à apoptose, invasão de tecidos por células tumorais colorretais e a formação de metástase distante. A maioria dos casos de câncer colorretal tem origem esporádica e segue um padrão de evolução lento, tipicamente na sequência adenoma-carcinoma, embora fatores genéticos hereditários também desempenhem um papel

crucial no desenvolvimento da doença. Aproximadamente, 10% dos pólipos adenomatosos evoluem para adenocarcinoma, com o risco diretamente proporcional ao tamanho do pólipo. O desenvolvimento e a progressão do câncer colorretal são causados pelo acúmulo de mutações no *Wnt*, receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*), *P53* e vias de sinalização do fator de crescimento beta transformador (*TGF-beta*) (IONESCU *et al.*, 2023).

Atualmente, os principais métodos para triagem do câncer colorretal incluem exames de imagem e análise de amostras fecais. Testes baseados em imagens e fezes podem ser divididos em cinco tipos: colonoscopia, testes baseados em fezes, *Cologuard* (DNA das fezes), sigmoidoscopia flexível e colonoscopia tomográfica computadorizada, com cada teste tem um conjunto diferente de vantagens e limitações específicas (ZHANG *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços significativos na detecção precoce, bem como em terapias cirúrgicas e terapias sistêmicas. O Câncer colorretal continua a apresentar grandes desafios clínicos devido à sua grande heterogeneidade e à complexidade de seus mecanismos moleculares. Embora as taxas de sobrevivência para a CCR melhoraram nas últimas décadas, a alta taxa de mortalidade da doença continua sendo um grande desafio de saúde devido a sua heterogeneidade que abrange uma ampla gama de subtipos moleculares, mutações genéticas variadas e microambientes tumorais distintos. No entanto, avanços recentes em biologia molecular e medicina de precisão estão começando a transformar o cenário do tratamento do câncer colorretal, oferecendo no-

vas esperanças para terapias mais eficazes e personalizadas (DELLE, 2025).

A prevenção primária permanece a estratégia-chave para reduzir a crescente carga global do câncer colorretal. O declínio das taxas de incidência em países de alta renda foi atribuído principalmente à implementação de estratégias eficazes de prevenção primária, incluindo a triagem e remoção de lesões pré-cancerosas, bem como mudanças nos fatores de estilo de vida, como a diminuição do tabagismo na população (ORANGE, 2023).

O objetivo deste trabalho é explorar a etiopatogenia do câncer colorretal, abordar sua incidência crescente, discutir os métodos de diagnóstico atuais e analisar os tratamentos disponíveis.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura científica utilizando as bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e SciELO de-vídeo a quantidade de artigos médicos relevantes. Também foram consultados sites oficiais do Ministério da Saúde e livros didáticos, consultados no contexto da literatura cinzenta.

Na busca nos bancos de dados, foi utilizado o descritor "*Colorectal Neoplasms*", além dos termos "*colorectal cancer*", "*etiology*", "*epidemiology*", "*clinical manifestations*", "*diagnostic*" e "*management*", combinados com os operadores booleanos "*AND*" e "*OR*", utilizando artigos originais, revisões de literaturas e resumos. Os critérios de inclusão abrangeram artigos em inglês, espanhol e português, idiomas escolhidos pela ampla presença na literatura médica, disponíveis na

íntegra, publicados nos últimos dez anos e que abordassem diretamente o tema proposto.

Cada estudo selecionado foi analisado integralmente para explorar correlações entre os parâmetros definidos, e a compilação dos dados foi realizada em um documento estruturado. A síntese dos dados incluiu uma análise descritiva, epidemiológica e quantitativa dos estudos selecionados, apresentada de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O câncer colorretal é uma doença multifatorial cuja etiopatogenia envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. O modelo mais aceito para explicar seu desenvolvimento é a sequência adenoma-carcinoma, na qual mutações genéticas progressivas transformam lesões benignas em tumores malignos ao longo dos anos.

A trajetória etiológica do câncer colorretal (CCR) é um processo de múltiplos estágios, delineado por quatro fases críticas: iniciação, promoção, progressão e metástase. A fase de iniciação é caracterizada por alterações genéticas irreversíveis, como a formação de adutos de DNA resultante da ligação covalente de carcinógenos ou seus metabólitos ativos ao material genético. A persistência desses adutos pode culminar em mutações, particularmente em genes que regulam a proliferação celular, conduzindo à formação de neoplasias benignas (adenomas) com potencial de progressão para carcinomas (LI *et al.*, 2024).

Durante a fase de promoção, as células geneticamente alteradas proliferam, forman-

do neoplasias evidentes. Na sequência, a fase de progressão se caracteriza pela aquisição de alterações genéticas e epigenéticas adicionais que conferem maior malignidade às células, culminando na capacidade de invasão e metástase. O estágio final, a metástase, envolve a disseminação das células tumorais para locais distantes por vias hematológicas e linfáticas. O tempo de progressão poderá variar muito, sendo mais rápido nos casos hereditários.

O metabolismo alterado também desempenha papel central no desenvolvimento do CCR. Em particular, o efeito Warburg, caracterizado pela preferência das células tumorais pela glicose ao invés do butirato, modifica o microambiente tumoral. O acúmulo de butirato inibe a atividade da histona desacetilase (*HDAC*), levando à diminuição da expressão de genes pró-proliferativos e favorecendo a apoptose celular. Além disso, a superexpressão de miR-92a no CCR facilita a proliferação e a invasão tumoral ao suprimir genes como *KLF4* e *PTEN*, reguladores negativos das vias de sinalização *PI3K/Akt*, fundamentais para a sobrevivência celular. O butirato, ao reduzir a expressão de miR-92a e a ativação da via *Akt*, contribui para a inibição da proliferação e da metástase do câncer colorretal (FANG *et al.*, 2021).

No âmbito da instabilidade genômica, a instabilidade cromossômica (CIN), promotor da heterogeneidade tumoral e resistência a terapias, é observada em cerca de 70% dos casos esporádicos de CCR, resultando em alterações no número e estrutura dos cromossomos. Essa condição leva a mutações em oncogenes como *BRAF*, *KRAS* e em ge-

nes supressores de tumor como *APC* e *TP53* (AHMAD, 2021).

Outro mecanismo crucial é a instabilidade de microssatélites (MSI), caracterizada pela deficiência nos mecanismos de reparo de DNA, levando a erros de replicação em regiões de DNA repetitivo. A MSI ocorre em aproximadamente 15% dos casos de CCR, com implicações clínicas importantes, uma vez que tumores MSI-alto respondem melhor a imunoterapias baseadas em inibidores de *checkpoint* imunológico (SADIEN *et al.*, 2024).

No que diz respeito aos casos hereditários, destaca-se a polipose adenomatosa familiar (PAF), uma síndrome autossômica dominante causada por mutações germinativas no gene *APC*. Indivíduos afetados apresentam risco de quase 100% para o desenvolvimento de CCR se não tratados. A severidade da polipose e a idade de início variam conforme o tipo e localização da mutação no gene *APC* (LI *et al.*, 2024).

Além dos fatores genéticos, o microambiente tumoral desempenha papel essencial na progressão do CCR. A expressão elevada do hormônio do crescimento (GH) nos fibroblastos peritumorais, juntamente com a ativação do receptor de GH (GHR) nas células epiteliais, promove a inibição de vias tumor-supressoras como *p53* e *APC*, favorecendo a transição epitelial-mesenquimal e aumentando a motilidade celular (SADIEN *et al.*, 2024).

Por fim, a ativação do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ), expresso na mucosa colônica, mostra-se como um fator antitumoral. Sua ati-

vação está associada à inibição da proliferação celular e à diminuição da tumorigenicidade em modelos experimentais (KASUKI *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços na compreensão da etiopatogenia do CCR, os mecanismos moleculares e ambientais subjacentes permanecem complexos e parcialmente compreendidos, demandando contínuas investigações para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes.

Epidemiologia

O câncer colorretal (CCR) permanece como uma das principais causas de mortalidade por câncer no mundo. Embora a incidência entre pessoas com mais de 50 anos tenha diminuído cerca de 2% ao ano, graças aos programas de rastreamento, observa-se um preocupante aumento entre os mais jovens. Desde os anos 1990, a incidência do CCR de início precoce, diagnosticado em pacientes com menos de 50 anos (COCRE) tem crescido aproximadamente 1,5% ao ano em homens e mulheres, tornando-se atualmente a principal causa de morte por câncer entre homens jovens e a segunda entre mulheres jovens, ficando atrás apenas do câncer de mama (GAN-DINI *et al.*, 2024).

Esse é o terceiro tipo de câncer mais diagnosticado no mundo, com cerca de 1,93 milhão de novos casos registrados em 2020, representando cerca de 10% de todos os diagnósticos oncológicos. A alta incidência está fortemente relacionada à urbanização e ao padrão alimentar ocidental. Além disso, o aumento da obesidade e o envelhecimento populacional também contribuem para a incidência da doença. Quando se observa o ce-

nário mundial, países emergentes que compõem o BRICS apresentam diferenças quanto ao crescimento da doença, destaca-se o crescimento acentuado da incidência na China nas últimas duas décadas. Na Rússia, o aumento ocorre principalmente em áreas urbanas, enquanto Brasil e África do Sul apresentam taxas intermediárias de crescimento (MATSUDA *et al.*, 2025).

A incidência varia entre os países, refletindo fatores socioeconômicos. Nos Estados Unidos, apesar da redução geral desde 1976, os casos entre adultos com menos de 50 anos têm aumentado. Projeções apontam que, entre jovens de 20 a 34 anos, a incidência pode crescer significativamente até 2030. Esse aumento entre os indivíduos mais jovens levanta preocupações sobre o estilo de vida e as mudanças no ambiente. Embora cerca de 35% dos casos estejam associados a síndromes hereditárias, a maioria ainda é classificada como de causa desconhecida (THANIKACHALAM & KHAN, 2019).

Estudos indicam que aproximadamente 90% dos casos de CCR são esporádicos, relacionados a fatores ambientais e de estilo de vida. Entre os principais estão o sedentarismo, tabagismo, dieta ocidental, consumo reduzido de fibras, ingestão de álcool e obesidade. Esses fatores não apenas promovem alterações epigenéticas, mas também afetam diretamente a composição da microbiota intestinal, que tem se mostrado influente na iniciação e progressão do tumor por meio da indução de inflamação, danos ao DNA e metabólitos tóxicos (KIM & LEE, 2022).

No Brasil, as taxas de incidência e prevalência vêm aumentando em ambos os sexos,

com destaque para as regiões Norte e Nordeste. Entre os homens, os maiores crescimentos anuais ocorreram na Bahia, Pernambuco e Rio Grande do Norte. Entre as mulheres, Maranhão, Ceará, Amapá e Acre lideraram os aumentos. Os estados do Norte e o do Nordeste vivencia um maior crescimento na incidência do câncer colorretal (SCHAELE-DLER *et al.*, 2024).

A taxa de sobrevivência dos pacientes com CCR depende diretamente do estágio em que o diagnóstico é realizado. Para casos localizados (39% dos diagnósticos), a taxa de sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 90%. Já para estágios avançados, essa taxa pode cair para 71%. Em casos metastáticos, infelizmente, a sobrevida raramente ultrapassa 20%, o que reforça a relevância de um diagnóstico precoce para aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente. Mulheres e pacientes jovens apresentam, em geral, melhor prognóstico, embora os motivos para isso ainda não sejam totalmente compreendidos. Paradoxalmente, embora países mais ricos tenham mais recursos, as taxas de mortalidade seguem elevadas em regiões como a Europa Ocidental (KLIMECK *et al.*, 2023).

Manifestações clínicas

Os pacientes diagnosticados com EO-CCR têm predominantemente cânceres de cólon distal e reto. Os sinais iniciais para essa doença incluem sangue oculto nas fezes, hematoquezia, anemia por deficiência de ferro e dor abdominal. A localização do tumor deverá ser considerada para entender a sintomatologia da doença, pois, além de afetar o desenvolvimento tumoral, a localização da lesão

também impacta a eficácia das abordagens terapêuticas. A maior incidência de pacientes com EO-CCR em cólon esquerdo e reto, associado ao diagnóstico tardio, reforça a importância de estratégias de rastreamento aprimoradas (ZINKENG *et al.*, 2024).

No entanto, muitos pacientes com EO-CCR são diagnosticados meses após o início dos sintomas, possivelmente em razão da incidência tradicionalmente baixa da doença antes dos 50 anos e da ausência de rastreamento sistemático para triagem nessa faixa etária (GANDINI *et al.*, 2024).

Em um estudo envolvendo 286 pacientes observou-se que 95,1% apresentavam sintomas no diagnóstico inicial. As principais manifestações incluíram alterações nos hábitos intestinais e sangramento retal (53,5% e 53,1%, respectivamente), seguidos de dor abdominal (46,9%). Ao todo, 84,6% dos pacientes relataram pelo menos um desses três sintomas. Além disso, sintomas constitucionais, como perda de peso, febre, fadiga/mal-estar e anorexia/saciedade precoce, acometem 44% dos pacientes. Outros sintomas incluem diarreia (29,0%), constipação (19,4%), distensão abdominal (11,5%) e queixas gastrointestinais superiores (26,6%) (SKALITZKY *et al.*, 2020).

Anemia

A anemia ferropriva no câncer colorretal é atribuída a perdas sanguíneas discretas e persistentes, muitas vezes despercebidas pela paciente. O sangramento crônico leva ao esgotamento das reservas de ferro, mensuráveis pela ferritina, causando a queda do volume de hemácias e consequente microcitose (HAMILTON & BAILEY, 2023).

Sangramento Retal

O sangramento gastrointestinal inferior (GI), ou seja, sangramento intestinal distal ao ligamento de Treitz, é um sintoma presente bem conhecido de câncer colorretal (CCR). Acontece devido a invasão do tumor a mucosa intestinal causando a ruptura de vasos sanguíneos. A incidência anual de hospitalizações de adultos por sangramento gastrointestinal inferior está entre 21 e 87 por 100.000 habitantes, e estudos transversais relataram uma prevalência de câncer de CCR de 4 a 12% entre pessoas com esse sintoma. Dois estudos de coorte e um estudo de caso-controle encontraram um aumento significativo no risco de CCR a curto prazo após sangramento gastrointestinal inferior em ambientes de cuidados primários. Devido a prevalência desse sinal foi motivada a criação de protocolos clínicos que priorizassem sua investigação rápida (VIBORG *et al.*, 2016).

Perda de Peso

Pode acontecer devido a mais de um fator, sendo esses: diminuição da ingestão de alimentos, má absorção intestinal e aumento do gasto energético. Embora a perda de peso seja um sintoma inespecífico, perdas ponderais acima de 10% do peso corporal aumentam consideravelmente o risco de neoplasia colorretal (KUIPERS *et al.*, 2015).

Dor Abdominal

Apesar de isoladamente apresentar baixo valor preditivo, a dor abdominal tem sido associada a apresentações emergenciais e pior prognóstico. Pode ocorrer devido à obstrução parcial ou completa do lúmen intestinal pelo tumor, levando à distensão e aumento da

pressão intraluminal, além de ser causada pela infiltração tumoral nos tecidos adjacentes e pela inflamação local. A dor que pode ser contínua, intermitente ou do tipo cólica. Em estágios mais avançados do Câncer Colorretal processos como necrose tumoral ou perfuração intestinal podem agravar a dor abdominal (PRICE *et al.*, 2018).

Constipação, Diarreia e Alteração no Hábito Intestinal

São sintomas clássicos do câncer colorretal, causados pela obstrução parcial do lúmen intestinal pelo tumor ou de processos inflamatórios locais. A constipação é causada pelo bloqueio da passagem das fezes, enquanto a diarreia é resultado das secreções inflamatórias do tumor. A alternância entre a constipação e a diarreia alteram a motilidade intestinal e refletem o crescimento irregular da lesão. Essas alterações da microbiota intestinal desempenham um papel relevante na patogênese do câncer colorretal e podem, futuramente, auxiliar no diagnóstico precoce (ARQUES & SCHARTZ, 2019).

Diagnóstico

O estágio da doença e a idade do paciente durante o diagnóstico serão determinantes para a mortalidade pelo Câncer colorretal. Noventa por cento dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal em estágio I sobreviverão pelo menos cinco anos, em comparação com 10% daqueles diagnosticados com doença em estágio IV. Portanto, é importante que exista uma via padronizada, juntamente com a disponibilidade de recursos para permitir um diagnóstico rápido e diminuir as taxas de mortalidade (MACLEAN *et al.*, 2020).

Colonoscopia

A colonoscopia é o único método de triagem que também permite procedimentos terapêuticos e é considerada o padrão ouro para o diagnóstico do câncer colorretal. A triagem adequada através da colonoscopia está ligada à qualidade do exame, que pode ser avaliado de acordo com critérios de qualidade recomendados por várias instituições (MOURA *et al.*, 2024).

Utiliza-se a classificação JNET para distinguir os estágios de progressão da lesão, visualizando os padrões vasculares e da mucosa. Resumidamente, a classificação JNET consiste em quatro categorias — tipos 1, 2A, 2B e 3 — com base nos achados dos padrões vasculares e de superfície. Os padrões vasculares dos tipos 1, 2A, 2B e 3 são definidos como invisíveis, calibre regular/distribuição regular (padrão em malha/espiral), calibre

variável/distribuição irregular e áreas de vasos frouxos/interrupção de vasos espessos, respectivamente. Os padrões superficiais dos tipos 1, 2A, 2B e 3 são definidos como manchas escuras ou brancas regulares/semelhantes à mucosa normal circundante, regulares (tubulares/ramificadas/papilares), irregulares ou obscuras e áreas amorfas, respectivamente. Os tipos 1, 2A, 2B e 3 do JNET correspondem às classificações histopatológicas de pólipo hiperplásico/SSP, neoplasia intramucosa de baixo grau (NGL), neoplasia intramucosa de alto grau (GNH)/câncer invasivo de submucosa (SM) superficial e câncer invasivo de SM profundo, respectivamente. É importante observar que o JNET tipo 2B corresponde principalmente a GNH/câncer invasivo de SM superficial, mas às vezes inclui câncer invasivo de SM profundo (KOBAYASHI *et al.*, 2019).

Figura 12.1 Classificação JNET para classificar o estágio de progressão da lesão

Tipo JNET	Padrão Vascular	Padrão de Superfície	Correspondência Histológica
Tipo 1	Invisível	Manchas brancas ou regulares semelhantes a mucosa normal	Pólipo hiperplásico/SSO
Tipo 2A	Calibre e distribuição regulares (malha/espiral)	Regular	Neoplasia de baixo grau (NGL)
Tipo 2B	Calibre variável/distribuição regular	Irregular ou obscura	Neoplasia de alto grau (GNH)
Tipo 3	Vasos Espessos interrompidos/ áreas frouxas ou avasculares	Áreas Amorfas (sem padrão definido)	Câncer invasivo profundo (submucosa profunda)

Fonte: KOBAYASHI *et al.*, 2019

Colonoscopia por Cápsula (CCE)

Método menos invasivo: o paciente engole uma cápsula ingerível com uma câmera em ambos os lados que grava as imagens do cólon. As imagens são transmitidas sem fio para um receptor externo e carregadas em um computador para interpretação de imagens. Embora a técnica seja considerada minimamente invasiva, requer intestino vigoroso antes do procedimento de limpeza, e é necessária a ingestão adicional de fluidos para impulsionar a cápsula através dos intestinos.

Essa ferramenta não permite biópsia nem a remoção de lesões, porém é mais confortável e mais aceita pelos pacientes do que a colonoscopia tradicional e mais indicada para pacientes com contraindicações (GARBORG, 2015).

Colonografia por Tomografia Computadorizada

É uma alternativa à colonoscopia convencional para a triagem do câncer colorretal, representando uma técnica não invasiva baseada em tomografia computadorizada (TC).

A CTC pode ser usada para detectar pólipos colorretais e classificá-los como neoplásicos ou não neoplásicos, sendo particularmente útil quando a colonoscopia convencional não pode ser realizada ou não é adequada, mas ainda requer um preparo intestinal semelhante ao da Colonoscopia.

O uso de algoritmos baseados em inteligência artificial (IA) surge como alternativa para melhorar a detecção e classificação das lesões, otimizando o diagnóstico e a qualidade da imagem obtida por CTC. Caso sejam encontrados pólipos o paciente precisará pas-

sar por uma colonoscopia para o tratamento (MITSALA *et al.*, 2021).

Testes Não Invasivos

O teste imunológico fecal (FIT) detecta hemoglobina em amostras de fezes e permite o diagnóstico de sangramento colorretal. Outra opção diagnóstica para esse tipo de câncer é o teste de DNA fecal, que identifica alterações genéticas e epigenéticas associadas ao câncer colorretal, apresentando maior sensibilidade para a detecção de lesões avançadas (HAMILTON & BAILEY, 2023).

Biomarcadores Moleculares

Uma das formas diagnósticas mais avançadas detecta mutações em genes como APC, KRAS, PIK3CA, TP53 e perda de heterozigosidade (*LOH 18q*), identificando as principais vias de carcinogênese do câncer colorretal: Instabilidade Cromossômica (CIN), Instabilidade de Microsatélites (MSI), associada à falha no sistema de reparo do DNA, e o Fenótipo de Hipermetilação de Ilhas CpG (CIMP), devido à metilação e consequente silenciamento de genes supressores tumorais (ZHANG, 2023).

Marcadores Microbiológicas

Grupos de microrganismos coabundantes, em vez de um único microrganismo, podem ser mais informativos na detecção do câncer colorretal. Foi detectado a maior abundância de certas bactérias, como *Bacteroides*, *Roseburia* e *Oscillobacter*, em amostras de mucosa de pacientes com câncer colorretal (CCR). Além disso, a diminuição de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* também foi associada ao CCR. Marcadores microbianos como *Fusobacterium nucleatum*, presentes nas fezes

dos pacientes, mostram alta sensibilidade e especificidade quando combinados com o FIT. Entretanto, mesmo com grande potencial, ainda há desafios relacionados à padronização dos métodos de coleta e análise de amostras (ARQUES & SCHARL, 2019).

Fungos e vírus são componentes importantes do microbioma intestinal e têm potencial como biomarcadores do CCR. Especificamente, a proporção de *Basidiomycota: Ascomycota* é maior em pacientes com CCR em comparação com controles saudáveis, com enriquecimento da classe *Malasseziomycetes* e depleção das classes *Saccharomycetes* e *Pneumocystidomycetes*. Quatorze biomarcadores fúngicos foram então identificados com grande desempenho para distinguir a CCR de controles saudáveis (AUC = 0,93), e distinguir a CCR em estágio inicial de controles saudáveis (AUC = 0,91), que foram ainda validados em uma coorte independente. Logo, os marcadores fúngicos podem ser potencialmente usados para a detecção de CCR (LIU *et al.*, 2022).

Tratamento

O tratamento do câncer colorretal metastático (mCCR) envolve terapias sistêmicas, ressecção de metástases e abordagens locais. A integração de terapias biológicas com a quimioterapia, guiadas por biomarcadores, tem se mostrado eficaz, oferecendo maior controle da doença e, em alguns casos, até mesmo cura. O manejo deve ser individualizado, levando em consideração a extensão da doença, as características moleculares do tumor e as condições clínicas do paciente (CERVANTES *et al.*, 2022).

O microbioma intestinal, além de estar envolvido na progressão do câncer colorretal (CCR), influencia diretamente a eficácia dos tratamentos anticâncer. Evidências sugerem que ele pode afetar a resposta a terapias como quimioterapia e imunoterapia, modulando a resposta imunológica do hospedeiro. Especificamente, o microbioma pode atuar como biomarcador na previsão da eficácia da imunoterapia, permitindo o ajuste da composição microbiana intestinal para potencializar os resultados do tratamento. Assim, sua modulação pode aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais associados às terapias (KIM & LEE, 2022).

A personalização é essencial no tratamento do Câncer Colorretal de Início Precoce (EO-CCR), uma vez que esses tumores podem responder de forma distinta às terapias convencionais. Embora a quimioterapia baseada na combinação de 5-fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano continue sendo uma escolha comum, há estudos avaliando a eficácia de imunoterapias, como os inibidores de *checkpoint* imunológico, especialmente em tumores com instabilidade de microssatélites (MSI). Além disso, terapias direcionadas a mutações específicas nas vias de sinalização Wnt/ β -catenina, PI3K/AKT e de sinalização da insulina podem melhorar a resposta ao tratamento em pacientes com EO-CCR. A pesquisa sobre biomarcadores não invasivos também está em expansão, com potencial não só para detecção precoce, mas também para fornecer dados valiosos que orientem tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. Dado o aumento da incidência de EO-CCR, impulsionado por fatores como obesidade, dieta

inadequada e histórico familiar, é fundamental integrar estratégias de rastreamento e terapias personalizadas ao manejo clínico, promovendo melhores resultados terapêuticos (ZINKENG *et al.*, 2024).

A microbiota intestinal desempenha um papel determinante na resposta ao tratamento do CCR, afetando a eficácia de terapias como quimioterapia e imunoterapia. Estudos demonstram que certas bactérias intestinais podem potencializar os efeitos dos inibidores de *checkpoint* imunológico, favorecendo uma resposta imune mais eficiente contra o tumor.

Além disso, a composição da microbiota influencia a toxicidade e os efeitos adversos dos tratamentos convencionais, modulando a inflamação intestinal e a imunidade local. Isso sugere que a manipulação da microbiota pode melhorar a tolerância ao tratamento e reduzir os efeitos colaterais (MONTALBANARQUES & SCHARL, 2019).

A quimioterapia com 5-fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano constitui a base do tratamento do carcinoma colorretal metastático. Apesar de sua eficácia, esses agentes apresentam efeitos adversos relevantes devido à sua ação inespecífica. Recentemente, terapias-alvo e imunoterapias têm sido incorporadas para pacientes com mutações específicas ou com instabilidade de microssatélites. Para aqueles que não respondem a essas abordagens, novas estratégias, como imunoterapia celular e nanotecnologia, estão sendo exploradas, ampliando as possibilidades terapêuticas (SHIN; GIANCOTTI; RUSTGI, 2023).

O tratamento do câncer colorretal tem avançado significativamente com a adoção de terapias-alvo e da medicina de precisão, que

vêm substituindo gradualmente a quimioterapia tradicional. Inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como cetuximabe e panitumumabe, são amplamente utilizados em casos metastáticos, embora sua eficácia possa ser limitada por mecanismos de resistência tumoral.

A crescente compreensão das vias de sinalização envolvidas na tumorigênese — como Wnt/ β -catenina, RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT e TGF- β — tem permitido a identificação de alvos terapêuticos específicos. Com o auxílio de tecnologias multiômicas, o tratamento tem se tornado cada vez mais personalizado, adaptando-se ao perfil molecular de cada paciente, o que representa um avanço promissor para melhorar os desfechos clínicos no câncer colorretal (LI *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O câncer colorretal é uma das neoplasias malignas mais prevalentes no mundo, historicamente ligado a pessoas com mais de 50 anos. No entanto, observa-se atualmente um crescimento preocupante entre populações mais jovens, com fatores de risco relacionados tanto ao estilo de vida quanto a predisposições genéticas.

Este trabalho abordou a relevância da doença no cenário epidemiológico atual, destacando o aumento significativo no número de casos e a importância da detecção precoce, considerando sua alta taxa de letalidade quando diagnosticada tardiamente.

O diagnóstico, baseado em exames clínicos e laboratoriais, quanto mais precoce for realizado, mais eficazes serão as intervenções



e melhores os prognósticos para o paciente. Entretanto, as dificuldades para o diagnóstico, especialmente em países subdesenvolvidos, representam um entrave importante para o tratamento adequado da doença.

Além disso, estratégias de prevenção primária e secundária, como a adoção de hábitos alimentares saudáveis e a realização periódica

de exames de rastreamento, mostram-se fundamentais para a redução da incidência e da mortalidade.

Conclui-se, portanto, que o enfrentamento do câncer colorretal exige o fortalecimento das políticas públicas de saúde e uma abordagem multidisciplinar, visando à promoção, à prevenção e ao tratamento adequados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, R. *et al.* Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, v. 47, n. 3, 7 jan. 2021. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4847.
- CAVE, D. Advances in Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies in Colorectal Cancer: A New Era of Precision Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 1, p. 346, 2025. DOI: 10.3390/ijms26010346
- CERVANTES, A. *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, v. 0, n. 0, 25 out. 2022. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- Diogo, *et al.* Evaluation of quality indicators of screening colonoscopy performed in a private quaternary hospital in Brazil. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 37, 1 jan. 2024. DOI: 10.1590/0102-6720202400022e1815.
- Fang, Y., *et al.* The roles of microbial products in the development of colorectal cancer: a overview. *Bioengineered*, v. 12, n. 1, p. 720–735, 1 jan. 2021. DOI: 10.1080/21655979.2021.1889109.
- Gandini, A., *et al.* Early-Onset colorectal Cancer: From the laboratory to the clinic. *Cancer Treatment Reviews*, v. 130, p. 102821, 30 ago. 2024. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102821.
- GARBORG, K. Colorectal Cancer Screening. *Surgical Clinics of North America*, v. 95, n. 5, p. 979–989, out. 2015. DOI: 10.1016/j.suc.2015.05.007
- Hamilton, W.; Bailey, S. E. R. Colorectal cancer in symptomatic patients: How to improve the diagnostic pathway. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 66, p. 101842, 1 out. 2023. DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101842.
- Ionescu, V., *et al.* Colorectal Cancer: From Risk Factors to Oncogenesis. *Medicina (Lithuania)*, v. 59, n. 9, p. 1646, 12 set. 2023. DOI: 10.3390/medicina59091646.
- KASUKI, L.; MAIA, B.; GADELHA, M. R. Acromegaly and colorectal neoplasm: an update. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 924952, 20 jun. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.924952.
- KIM, J.; LEE, H. K. Potential role of the gut microbiome in colorectal cancer progression. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 807648, 7 jan. 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.807648.
- KOBAYASHI, S. *et al.* Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterology Journal*, v. 7, n. 7, p. 914–923, 26 abr. 2019. DOI: 10.1177/2050640619845987.
- KUIPERS, E. J. *et al.* Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, p. 15065, 5 nov. 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.65.
- LI, Q. *et al.* Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, n. 1, p. 266, 7 out. 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01953-7.
- LIU, Y. *et al.* Gut microbiome in colorectal cancer: clinical diagnosis and treatment. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, v. 21, n. 1, p. 84–96, jul. 2022. DOI: 10.1016/j.gpb.2022.07.002.
- MACLEAN, W. *et al.* The two-week rule colorectal cancer pathway: an update on recent practice, the unsustainable burden on diagnostics and the role of faecal immunochemical testing. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, v. 102, n. 4, p. 308–311, abr. 2020. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0019.

MATSUDA, T.; FUJIMOTO, A.; IGARASHI, Y. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and public health strategies. *Digestion*, p. 1–14, 12 fev. 2025. DOI: 10.1159/000543921.

MITSALE, A. *et al.* Artificial intelligence in colorectal cancer screening, diagnosis and treatment. A new era. *Current Oncology*, v. 28, n. 3, p. 1581–1607, 23 abr. 2021. DOI: 10.3390/curroncol28030142.

MONTALBAN-ARQUES, A.; SCHARL, M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine*, v. 48, p. 648–655, out. 2019. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.015.

ORANGE, S. T. What is the optimal type and dose of physical activity for colorectal cancer prevention? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 66, p. 101841, 24 maio 2023. DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101841.

PRICE, T. J. *et al.* Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 18, n. 10, p. 991–1006, 3 ago. 2018. DOI: 10.1080/14737140.2018.1515530.

Sadien, I.; Davies, R.; Wheeler, J. The genomics of sporadic and hereditary colorectal cancer. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, v. 106, n. 4, p. 313–320, 1 abr. 2024. DOI: 10.1308/rcsann.2024.0024.

SARAIVA, M. R.; ROSA, I.; CLARO, I. Early-onset colorectal cancer: a review of current knowledge. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 8, p. 1289–1303, 28 fev. 2023. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1289.

SCHAEDELER, A. C. *et al.* Disparidades sociodemográficas no câncer colorretal no Brasil, 1990–2019. *Saúde em Debate*, v. 48, n. 143, out. 2024. DOI: 10.1590/0103-1104202414316.

SHIN, A. E.; GIANCOTTI, F. G.; RUSTGI, A. K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 44, n. 4, fev. 2023. DOI: 10.1016/j.tips.2023.01.004.

SKALITZKY, M. K. *et al.* Characteristics and symptomatology of colorectal cancer in the young. *Surgery*, v. 173, n. 5, p. 1137–1143, maio 2023. DOI: 10.1016/j.surg.2022.10.032.

THANIKACHALAM, K.; KHAN, G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*, v. 11, n. 1, p. 164, 14 jan. 2019. DOI: 10.3390/nu11010164.

VIBORG, S. *et al.* Lower gastrointestinal bleeding and risk of gastrointestinal cancer. *Clinical and Translational Gastroenterology*, v. 7, n. 4, p. e162, abr. 2016. DOI: 10.1038/ctg.2016.10.

ZHANG, Y. *et al.* Methods and biomarkers for early detection, prediction, and diagnosis of colorectal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 163, p. 114786, jul. 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114786.

ZINKENG, A. *et al.* Early onset colorectal cancer: molecular underpinnings accelerating occurrence. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, v. 19, n. 2, p. 101425, 5 nov. 2024. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.08.009.



Capítulo 13

ABORDAGENS DO PACIENTE COM TRAUMA ABDOMINAL

VÂNDERSON LUIS DE FREITAS REGES¹
VALÉRIA DOS SANTOS TURBANO¹
LUIZ FELIPE DIÓGENES QUEIROZ¹
NARA ADRIELLY DE SOUSA SPINOSA¹
CAUÃ SARAIVA BARROSO¹
JAMILY IZABEL ALVES DOS SANTOS¹
NÉLIO BARRETO VIEIRA²
MARIA DO SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Cirurgião Geral.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Veterinária.

Palavras-Chave: Abdominal Trauma; Tratamento; Cirurgia.

INTRODUÇÃO

O Trauma Abdominal representa um dos grandes desafios da medicina de emergência e cirurgia geral e, em casos graves, apresenta uma taxa de morte estimada de 20% (MACKENZIE, 2006). As lesões abdominais podem decorrer de mecanismos contusos ou penetrantes, cada um exigindo abordagens diagnósticas e terapêuticas específicas e, muitas vezes, urgentes (SILVA *et al.*, 2022; MARIETTA & BURNS, 2023).

Nos casos de trauma contuso, que ocorre geralmente em acidentes automobilísticos e quedas, as vísceras sólidas como o fígado e o baço estão entre as mais frequentemente lesionadas, sendo a hemorragia intensa a principal causa de óbito (PIMENTEL *et al.*, 2015). Já o trauma penetrante, associado a ferimentos por arma branca ou de fogo, apresenta risco aumentado de lesões múltiplas, muitas vezes com necessidade de abordagem cirúrgica imediata (CARVALHO *et al.*, 2020; MARIETTA & BURNS, 2023).

Com os avanços tecnológicos e o aprimoramento das práticas médicas, novos métodos vêm sendo cada vez mais incorporados na abordagem de pacientes com trauma abdominal, proporcionando diagnósticos mais precisos e intervenções menos invasivas (SOUZA & LIMA, 2021; BOUZAT *et al.*, 2020).

Dessa forma, este artigo tem como objetivo revisar as principais abordagens utilizadas no manejo do trauma abdominal, com foco em estratégias atuais e emergentes, contribuindo para uma conduta mais segura e eficiente frente a esse cenário clínico complexo.

MÉTODO

Uma revisão da literatura foi conduzida por meio da busca e seleção de publicações científicas

sobre as abordagens do paciente com trauma abdominal, realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), abrangendo estudos publicados entre os anos de 2010 e 2025.

Para nortear a pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: “*Abdominal trauma*”, “*Treatment*” e “*Surgery*”. A estratégia de busca utilizou a expressão booleana “AND” para a combinação dos termos. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram: i) artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol; ii) artigos completos e disponíveis gratuitamente; iii) artigos que abordavam o tema central da pesquisa. Foram excluídos artigos de revisão, comentários, cartas ao editor, editoriais e aqueles artigos que não tratavam do tema central.

As informações dos artigos selecionados foram inicialmente registradas no *software* Microsoft Excel, onde foram organizadas em uma planilha que incluiu os autores, o ano de publicação, o título do estudo e a base de dados em que cada artigo foi encontrado. Em seguida, os estudos passaram por uma análise detalhada, com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Após a triagem, foi feita uma leitura detalhada dos estudos incluídos para a seleção dos dados relevantes.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva e organizados em tópicos temáticos, facilitando a compreensão dos seguintes aspectos: epidemiologia, tipos de trauma abdominal, sintomatologias, exames diagnósticos, estadiamento e terapêutica. Também foram incluídos artigos que não estavam dentro dos critérios devido ao seu grau de relevância no assunto tratado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

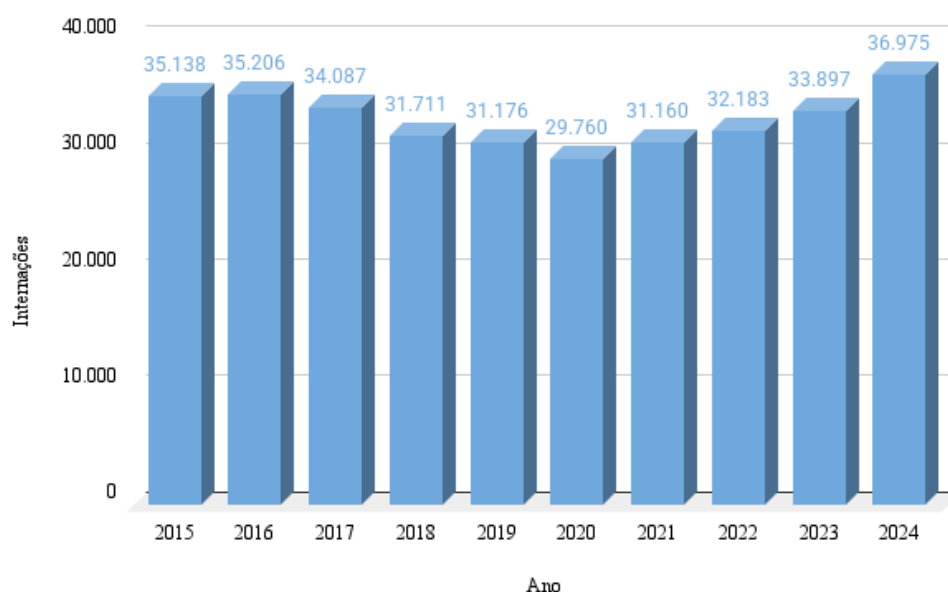
Epidemiologia

O trauma é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, resultando em mais de 1 milhão de óbitos anuais e afetando mais de 20 milhões de pessoas com lesões não fatais (GOLIKHATIR *et al.*, 2023; CUNHA *et al.*, 2023). No Brasil, destaca-se como a principal causa de morte entre indivíduos com idades entre 1 e 49 anos (FERNANDES *et al.*, 2023).

Os traumas abdominais correspondem a aproximadamente 15% a 20% de todas as mor-

tes por trauma, sendo a terceira região corporal mais frequentemente acometida nesses casos (GOLIKHATIR *et al.*, 2023; ARUMUGAM *et al.*, 2015). De acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), foram registrados, entre os anos de 2015 e 2024, 331.293 casos de traumas envolvendo órgãos internos no Brasil (**Figura 13.1**), o que evidencia a magnitude desse tipo de agravamento como um relevante problema de saúde pública, incluindo os traumas abdominais nesse contexto (BRASIL, 2024).

Figura 13.1 Distribuição do número de internações por traumas de órgãos internos no Brasil no período de 2015 a 2024



Legenda: Registros do DATASUS entre 2015 e 2024 indicando 331.293 casos de traumas envolvendo órgãos internos no Brasil. A possível subnotificação, especialmente em 2020 devido à pandemia de COVID-19, também deve ser considerada.

De acordo com a literatura, os órgãos mais frequentemente afetados em casos de traumas abdominais são o fígado, o baço e os rins. Em menor proporção, também foram relatadas lesões no intestino delgado, intestino grosso e bexiga urinária (CUNHA *et al.*, 2023; ARUMUGAM *et al.*, 2015). O baço e o fígado, em particular, são comumente lesionados em traumas

abdominais contusos, sendo o fígado frequentemente acometido devido ao seu maior tamanho e à proteção limitada oferecida pelo gradil costal à direita, enquanto o baço está mais suscetível devido à sua localização anatômica vulnerável e ao pedículo esplênico sem suporte (FONSECA-NETO *et al.*, 2013; RODE *et al.*, 2021).

Dentre as principais causas de traumas abdominais identificadas nos estudos analisados, destacam-se os ferimentos por arma de fogo, arma branca, acidentes automobilísticos, quedas de altura, quedas de bicicleta e atropelamentos (MARTINS FILHO *et al.*, 2018; ZARAMA *et al.*, 2024; TRINTINALHA *et al.*, 2021). Essas ocorrências estão fortemente ligadas ao aumento da violência no país, que contribui para o crescimento das notificações de traumas relacionados ao uso de armas (LIMA *et al.*, 2012; FREITAS *et al.*, 2017). Além disso, observa-se um elevado número de casos de imprudência no trânsito, fator que também colabora significativamente para a ocorrência de traumas abdominais decorrentes de acidentes automobilísticos (LIMA *et al.*, 2012).

Quanto às características das vítimas de traumas abdominais, observa-se uma predominância do sexo masculino, especialmente na faixa etária entre 20 e 49 anos (FERNANDES *et al.*, 2023; MARTINS FILHO *et al.*, 2018; ZARAMA *et al.*, 2024). Essa prevalência pode ser atribuída à maior exposição desse grupo a comportamentos de risco, como envolvimento em situações de violência e maior propensão a acidentes (LIMA *et al.*, 2012). Dados semelhantes foram relatados em um estudo conduzido por Trintinalha *et al.* (2021), que, ao analisar 191 casos de traumas abdominais, identificaram que 90,5% das vítimas eram do sexo masculino, com média de idade de 29 anos.

Por fim, no que se refere à mortalidade associada aos traumas de órgãos internos, incluindo os decorrentes de trauma abdominal, dados do Ministério da Saúde indicam uma taxa de 4,73 óbitos no Brasil, entre os anos de 2015 e 2024 (BRASIL, 2024). Além disso, em um estudo desenvolvido por Pimentel *et al.* (2015), foi observado que traumas abdominais fechados, especialmente com lesões em múltiplas

vísceras maciças, apresentam maior risco de óbito, principalmente pela dificuldade no diagnóstico e na definição da indicação cirúrgica. Fatores adicionais, como instabilidade hemodinâmica na admissão, baixos níveis de hemoglobina, necessidade de cirurgia para controle de danos, mecanismos de trauma como ferimentos por arma de fogo, colisões e quedas, bem como complicações como sepse abdominal e choque hemorrágico, também se associam a piores desfechos (TRINTINALHA *et al.*, 2021; FERNANDES *et al.*, 2023).

Tipos de trauma abdominal

O trauma abdominal pode ser classificado em três categorias principais: trauma fechado (contuso), trauma penetrante e trauma por explosão (ATLS, 2018). A identificação do tipo de trauma é fundamental para a determinação precoce de possíveis lesões, principalmente aquelas associadas a vísceras ocas e a órgãos sólidos, para a condução coerente da avaliação diagnóstica, para o discernimento entre a necessidade de tratamento operatório ou seguimento com conduta não operatória e para a decisão relacionada à necessidade de transferência do paciente para centros especializados. Essa abordagem possibilita a realização das intervenções necessárias a tempo hábil e pode impactar diretamente no desfecho clínico do paciente (KAUR *et al.*, 2023, MILLÁN *et al.*, 2021).

O trauma fechado ocorre geralmente por um golpe direto, impacto de um objeto ou desaceleração repentina, que resultam em compressão ou esmagamento de vísceras abdominais, vísceras pélvicas e estruturas ósseas, e que podem ocasionar ruptura com hemorragia interna e exposição do conteúdo visceral, instaurando uma peritonite associada a liberação de secreções digestivas (ATLS, 2018). Também podem ocorrer lesões por cisalhamento ou por desaceleração, como em quedas de altura ou acidentes

automobilísticos (ATLS, 2018). Os órgãos mais comumente afetados nesse tipo de trauma são o fígado, o qual é o mais frequentemente lesionado (ORDÓÑEZ *et al.*, 2020), seguido do baço, pâncreas, duodeno, intestino delgado e cólon (ATLS, 2018). Em crianças, um mecanismo clássico de trauma contuso é o impacto do guidão de bicicleta na região abdominal, que pode resultar em lesões graves, como perfuração duodenal e ruptura esplênica (JESÚS *et al.*, 2020). Em relação à epidemiologia do trauma contuso, em países desenvolvidos percebe-se que acidentes de transporte, quedas, golpes e outros traumas contusos representam a maior parte dos casos de traumas abdominais (MILLÁN *et al.*, 2021).

O trauma penetrante é provocado por objetos que perfuram o abdome, como armas brancas ou armas de fogo (ATLS, 2018). Nos ferimentos por faca e por armas de fogo de baixa energia, as lesões tendem a ser mais localizadas, com envolvimento de estruturas adjacentes ao trajeto do instrumento cortante. Em contraponto, os ferimentos por arma de fogo de alta energia apresentam comportamento mais agressivo, pois apresentam cavitação temporária e causam danos mesmo fora da trajetória direta do projétil. Dessa forma, conclui-se que o tipo de arma e a energia da munição são determinantes para o grau de lesão a ser esperado. Em ambos os casos, tanto no trauma por arma branca e arma de fogo de baixa energia ou no trauma por arma de fogo de alta energia, qualquer estrutura intra-abdominal pode ser acometida, sendo comum a necessidade de avaliação ampla para detecção de múltiplas lesões (ATLS, 2018). Na epidemiologia do trauma penetrante, observa-se que nos países em desenvolvimento esse tipo de trauma é mais prevalente, geralmente associado a contextos de violência urbana (MILLÁN *et al.*, 2021).

O trauma causado por dispositivos explosivos (trauma por explosão) envolve múltiplos mecanismos, tais como penetração de fragmentos, lesões contundentes por arremessamento e lesões associadas a ondas de sobrepressão da explosão. Esse mecanismo complexo pode resultar em perfurações de vísceras ocas, rupturas de órgãos sólidos e lesões toracoabdominais concomitantes. Esse tipo de trauma é mais prevalente em contextos de acidentes industriais e ataques com dispositivos explosivos (ATLS, 2018).

Portanto, a compreensão sobre os diferentes tipos de trauma abdominal e suas causas mais comuns é essencial para o planejamento terapêutico adequado e para a otimização dos resultados clínicos, garantindo intervenções seguras e direcionadas conforme a gravidade e o mecanismo da lesão.

Sintomatologia e complicações

Normalmente, o paciente já chega à unidade de emergência relatando uma história suspeita para trauma abdominal, contudo, a presença de sinais como uma equimose linear transversal na parede do abdome (sinal do cinto de segurança), juntamente com sinais de irritação peritoneal são úteis para alertar o médico para possível lesão intestinal ou lesão de outra víscera (ATLS, 2018).

Assim, entre as manifestações clínicas encontradas em casos de trauma abdominal estão lesão erosiva no local da lesão, dor abdominal intensa, que pode ser difusa, taquicardia, resistência muscular à palpação (abdômen em tábua), sinal de Blumberg (sensibilidade rebote) e palidez, sendo muitos deles indicativos de peritonite (JESÚS *et al.*, 2020; ATLS, 2018). Porém, é necessário reiterar que os sinais, os sintomas e as complicações dependem do grau de gravidade e do tipo da lesão (CANTÚ-ALEJO *et al.*, 2021).

Normalmente, lesões traumáticas no abdômen acometem mais de um órgão interno, lesionando principalmente fígado, baço, estômago, rim, intestinos e até pulmão e diafragma, o que acaba complicando o estado do paciente (CANTÚALEJO *et al.*, 2021). Outro fator comum de complicação é o acometimento de mesentérios ou de grandes vasos retroperitoneais, devido à perda sanguínea causada pelo ferimento desses órgãos (LEONARDI *et al.*, 2022).

Dessa forma, a instabilidade hemodinâmica é um ponto que merece atenção nos pacientes com algum tipo de trauma abdominal, principalmente pela hemorragia ser a principal causa de morte por trauma hepático e esplênico (ORDOÑEZ *et al.*, 2020). Nesses casos, o paciente se apresenta taquicárdico e hipotenso, podendo a pressão arterial sistólica (PAS) cair abaixo de 90 mmHg ou mesmo abaixo de 70 mmHg, necessitando de intervenção urgente (LEONARDI *et al.*, 2022; MILLÁN *et al.*, 2021).

Além disso, é essencial à equipe médica se atentar ao chamado diamante/losango letal, uma sequência de eventos que podem acontecer em pacientes com trauma grave, não apenas abdominal, que está muito associada a mortalidade e consiste em (ORDOÑEZ *et al.*, 2021):

- Hipotermia.
- Acidose metabólica.
- Coagulopatia.
- Hipocalcemia.

É essa tétrade letal que a Ressuscitação de Controle de Danos, conjunto de princípios que norteiam o manejo do trauma, busca evitar (LEIBNER *et al.*, 2020). Pacientes com trauma grave são, por vezes, admitidos na UTI com acidose metabólica grave e hipotermia, o que altera a função plaquetária, fatores de coagulação e a formação da trombina, levando à coagulopatia e agravando o sangramento. Além disso, a

mortalidade é de quase 100% quando a temperatura corporal atinge 32 °C ou menos. Ademais, níveis séricos de cálcio abaixo de 0,9 mmol/L têm sido relacionados a taxas aumentadas de mortalidade (VARGAS *et al.*, 2021).

Nos casos de trauma duodenal, especificamente, a principal complicação são os vazamentos duodenais, que evoluem para fístulas, devido à passagem de fluidos, tais como ácido gástrico, bile, suco pancreático e saliva. Isso acarreta em internação hospitalar mais longa e maior risco de se desenvolver abscessos abdominais. Além disso, devido à sua proximidade anatômica com essas estruturas, é possível haver lesão da ampola hepatopancreática (ampola de Vater) e da porção distal do ducto colédoco, o que tem impacto direto na nutrição do paciente e influencia seu estadiamento. Em casos mais graves, pode haver lesão maciça da cabeça do pâncreas, com envolvimento do ducto pancreático, avulsão da ampola de Vater e pode ocorrer, inclusive, destruição da segunda porção do duodeno. Tais eventos são mais comuns no trauma penetrante e são indicativos para o procedimento de Whipple (duodenopancreatectomia) (ORDOÑEZ *et al.*, 2021).

Em se tratando de trauma esplênico, especificamente, o paciente pode apresentar sinal de Kehr (dor aguda e repentina no ombro esquerdo), dor abdominal e sinais peritoneais (OELHAF *et al.*, 2023). É possível observar, também, queda do hematócrito (JESÚS *et al.*, 2020). Após tratamento cirúrgico, há pequeno risco de infecção e sangramento, e, se o baço foi removido, há risco de desenvolvimento de certas infecções bacterianas. Na estratégia cirúrgica pode-se lesionar outros órgãos durante a cirurgia; já na estratégia conservadora, há perigo de sangramento tardio (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CIRURGIA DO TRAUMA, 2012).

O trauma pancreático é pouco comum, devido à localização retroperitoneal, e entre suas manifestações está a ascite pancreática, caracterizada por distensão e dor abdominal progressiva, hiporexia, êmese e perda de peso, e seu diagnóstico se dá pela comprovação de líquido pancreático na cavidade peritoneal (GUERRERO *et al.*, 2021). Contudo, as principais complicações são: infecções, pseudocisto, fístula, abscesso, estenose do ducto, peritonite e insuficiência endócrina e exócrina. Os sintomas típicos, como dor irradiada para as costas, náusea e vômitos também são encontrados em lesões de outras vísceras, necessitando de melhor investigação (DAVE *et al.*, 2023).

Exames diagnósticos e auxiliares

Na emergência, a ultrassonografia FAST (*Focused Assessment with Sonography for Trauma*) surge como uma ferramenta de triagem capaz de detectar rapidamente a presença de líquido livre na cavidade abdominal, o FAST é indicado para pacientes instáveis ou com suspeita de sangramento intra-abdominal, apesar de suas limitações em identificar lesões retroperitoneais e em quantificar danos hepáticos (FERNANDES *et al.*, 2023).

Pacientes que se mantêm hemodinamicamente estáveis devem ser submetidos à Tomografia computadorizada (TC) com contraste venoso, exame que permite uma avaliação mais precisa, incluindo a classificação das lesões hepáticas pela escala da *American Association for the Surgery of Trauma* (AAST) e a detecção de sangramentos ativos, sendo fundamental no planejamento do manejo não operatório (FERNANDES *et al.*, 2023). A TC permite identificar lesões em órgãos sólidos, coleções líquidas, lesões do sistema coletor renal e complicações tardias, como pseudocistos pancreáticos e cistos esplênicos (CUNHA *et al.*, 2023).

Apesar da alta sensibilidade da TC na detecção de líquido livre e gás extraluminal, limitações permanecem na identificação de lesões intestinais sutis, como defeitos murais ou hematomas mesentéricos. Assim, a interpretação dos achados tomográficos deve ser integrada aos dados clínicos e a exames abdominais seriados, para garantir a abordagem mais segura e eficaz possível (WOLMARANS *et al.*, 2023).

A literatura destaca que uma parcela significativa das TCs realizadas não apresenta alteração significativa que justifique sua indicação, um estudo identificou que 28,8% das indicações de TC em traumas abdominais pediátricos não tinham justificativa clínica, e destes 91% não mostraram alterações significativas na TC, reforçando a importância de critérios clínicos rigorosos (PERIN *et al.*, 2022).

Embora a laparotomia exploratória permaneça como padrão-ouro em casos de instabilidade hemodinâmica, a elevada taxa de laparotomias não terapêuticas, variando de 15% a 41%, motivou a busca por abordagens menos invasivas e mais específicas. A laparoscopia tem demonstrado não apenas precisão diagnóstica, mas também benefícios clínicos concretos, como redução na morbidade pós-operatória, menor tempo de internação e menor risco de infecções de ferida cirúrgica (WANG *et al.*, 2022).

A taxa de laparotomias não terapêuticas pode ser reduzida para menos de 8% com o uso adequado da laparoscopia, especialmente em feridas penetrantes anteriores (GÓMEZ *et al.*, 2022). Entretanto, sua aplicação é restrita a pacientes estáveis, uma vez que a instabilidade hemodinâmica e a suspeita de lesões em grandes vasos ou diafragma representam contraindicações formais (MOSTAFA *et al.*, 2024). Outras contraindicações incluem trauma contuso com escore AIS ≥ 3 em órgãos sólidos, presença de

pneumoperitônio e necessidade imediata de intervenção cirúrgica (BUTLER *et al.*, 2020). Uma meta-análise recente demonstrou sua superioridade em tempo de internação (4,2 dias vs. 6,8 dias na laparotomia), complicações pós-operatórias (12% vs. 28%) e perda sanguínea intraoperatória (WANG *et al.*, 2022).

Em termos de indicações, a laparoscopia é particularmente útil em traumas fechados com dúvida diagnóstica após exames de imagem e em feridas por arma branca sem sinais de peritonite (MAURO *et al.*, 2024). A falta de ensaios clínicos randomizados e a dificuldade em padronizar critérios para conversão cirúrgica limitam a universalização da técnica (SYLVIRIS *et al.*, 2024). Além disso, a laparoscopia exige maior tempo operatório e uma curva de aprendizado técnica mais longa, o que restringe sua aplicabilidade em serviços com menor estrutura (KIM *et al.*, 2024)

Estadiamento

A classificação padronizada das lesões traumáticas é fundamental para o planejamento terapêutico e para a comunicação entre as equipes médicas. Nesse contexto, a Escala de Lesões de Órgãos (*Organ Injury Scale – OIS*) da *American Association for the Surgery of Trauma* (AAST) revisada em 2018 é amplamente utilizada, fornecendo uma sistematização da gravidade das lesões de órgãos sólidos, como baço, fígado e rins, e também de vísceras ocas, como intestino e cólon (SANTO *et al.*, 2023). Lesões são classificadas do grau I (mínima) ao grau VI (letal), com a atualização da escala incluindo também detalhes anatômicos segmentares, especialmente para lesões hepáticas, como a segmentação de Couinaud. A revisão de 2018, da OIS passou a incorporar critérios de imagem para avaliação de lesões vasculares, como pseudoaneurismas e fístulas arteriovenosas, ampliando a capacidade de prever a necessidade de

intervenções cirúrgicas. Além disso, a atualização redefiniu a gravidade dos hematomas do fígado e do baço, reconhecendo que, na maioria dos casos, estes apresentam curso relativamente benigno, o que impacta diretamente na decisão pelo tratamento conservador ou cirúrgico (DIXE *et al.*, 2023).

Abordagens Terapêuticas

A avaliação e o tratamento do trauma abdominal passaram por mudanças significativas nos últimos tempos. Os métodos de diagnóstico tornam-se cada vez mais evoluídos, e o uso de imagens como a tomografia permitiu melhor detecção e localização das lesões, permitindo ao cirurgião decidir sobre a indicação da cirurgia (INCHAUSTI *et al.*, 2022). De início, o manejo do paciente deve ser direcionado para estabilizar o paciente de acordo com as diretrizes do Suporte Avançado de Vida em Trauma (ATLS) e seguindo os princípios de Ressuscitação de Controle de Danos (DCR). Assim, na chegada do paciente, a escolha entre exploração cirúrgica imediata ou estudos de imagem adicionais depende do estado hemodinâmico do paciente (ORDOÑEZ *et al.*, 2022).

Dessa forma, se o paciente estiver hemodinamicamente estável, estudos de imagem adicionais podem ser realizados, incluindo uma Avaliação Focada Estendida com Sonografia para Trauma (E-FAST) e/ou tomografia computadorizada para determinar a extensão das lesões (MILLÁN *et al.*, 2021). No entanto, pacientes com instabilidade hemodinâmica - pressão arterial sistólica (PAS) sustentada (90 mm Hg) devem ser transferidos imediatamente para a sala de cirurgia para controle da hemorragia (MILLÁN *et al.*, 2021).

O trauma é a principal causa de morte na faixa etária de 1 a 49 anos no Brasil. O Tratamento Não Operatório (TNO) torna-se o padrão-ouro em centros de trauma e é responsável

por reduzir o tempo de hospitalização, infecções abdominais e a necessidade de transfusão de hemocomponentes (FERNANDES *et al.*, 2023). Além disso, o uso da TC, extremamente acessível como uma ferramenta integral para avaliações de traumas, aumentou significativamente a incidência do TNO em vítimas de trauma hemodinamicamente estáveis (FERNANDES *et al.*, 2023).

Na maioria dos casos, pacientes gravemente feridos que sofrem grande perda de sangue, desenvolvem frequentemente a "tríade" letal de coagulopatia, hipotermia e acidose metabólica. Dessa forma, é aconselhável utilizar-se do conceito de ressuscitação de controle de danos (DCR), este enfatiza novas estratégias de ressuscitação que tentam limitar a perda sanguínea secundária e prevenir o desenvolvimento de coagulopatia, como técnicas de ressuscitação hipotensiva, controle precoce das vias aéreas, uso precoce de sangue e hemoderivados e outros agentes hemostáticos (LEIBNER *et al.*, 2020), além de utilizar, cliques, *endoloops* ou suturas para obtenção da hemostasia (INCHAUSTI *et al.*, 2022).

Inicialmente, a laparoscopia no trauma abdominal penetrante tem sido utilizada principalmente como método diagnóstico, porém, dado o desenvolvimento das técnicas e equipamentos laparoscópicos, nos últimos anos foram realizadas múltiplas investigações que propõem seu uso não apenas como método diagnóstico, mas também terapêutico. A ampla visibilidade permite tratar a maioria das lesões encontradas com bons resultados em pacientes hemodinamicamente estáveis (INCHAUSTI *et al.*, 2022). Porém, caso não seja possível ser realizada, pode-se efetivar a laparotomia exploratória, apesar de ser um procedimento mais invasivo, é uma abordagem diagnóstica e terapêutica al-

tamente útil; entretanto, o seu uso deve ser seletivo e direcionado aos pacientes onde a abordagem laparoscópica inicial não é possível ou é contraindicada (INCHAUSTI *et al.*, 2022).

A recomendação mediante as diferentes cirurgias é dependente ao órgão afetado no trauma. No caso de uma lesão duodenal, se considerada leve ou moderado, é atualmente tratada por meio de reparo primário e técnicas cirúrgicas simples. No entanto, lesões graves têm exigido técnicas cirúrgicas complexas, como diverticulização duodenal, exclusão pilórica com ou sem gastrojejunostomia e pancreatoduodenectomia, porém sem resultados favoráveis significativos e com consequente aumento nas taxas de mortalidade (ORDOÑEZ *et al.*, 2022). Já num trauma hepático, o tratamento cirúrgico atual é baseado em pressão direta, tamponamento da ferida, manobra de Pringle, hepatorrafia, ligadura seletiva do vaso, manter o abdômen aberto e efetivar a conclusão da DCR na UTI (ORDOÑEZ *et al.*, 2020).

Além da utilização do TNO e procedimentos cirúrgicos para o tratamento do trauma abdominal, diversos medicamentos são utilizados como coadjuvantes nesse processo. Entre eles, o ácido tranexâmico (TXA), um agente antifibrinolítico que apresenta um histórico bem documentado de segurança e eficácia na prevenção de perda sanguínea, como também o uso de antibióticos para prevenir uma infecção bacteriana e possível sepse por meio dos procedimentos invasivos realizados (LEIBNER *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu revisar criticamente as principais abordagens diagnósticas e terapêuticas no manejo do trauma abdominal, reforçando a importância de uma atuação médica rá-



pida, precisa e baseada em evidências. A distinção entre os tipos de trauma — contuso, penetrante e por explosão — é fundamental para a escolha da conduta mais segura e eficaz. Exames como a tomografia computadorizada e a ultrassonografia FAST consolidam-se como pilares na avaliação inicial de pacientes estáveis, enquanto a laparoscopia desponta como alternativa terapêutica menos invasiva e eficaz. O tratamento não operatório se mostra seguro em

contextos adequados, com menor tempo de internação e menor risco de complicações. Estratégias como a Ressuscitação de Controle de Danos, o uso racional de antibióticos e hemoderivados, e a aplicação de escalas como a AAST ampliam a assertividade na tomada de decisão clínica. Portanto, a padronização das condutas e a atualização contínua dos profissionais são determinantes para a redução da morbimortalidade e a qualificação do atendimento às vítimas de trauma abdominal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARUMUGAM, S. *et al.* Frequency, causes and pattern of abdominal trauma: A 4-year descriptive analysis. *Journal of emergencies, trauma, and shock*, v. 8, n. 4, p. 193–198, 2015. DOI: 10.4103/0974-2700.166590.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CIRURGIA DO TRAUMA. Trauma esplênico contuso. Disponível em: <https://wwaastorg.translate.googleusercontent.com/translate/8764001fb3b2425e89c55284d417de1e?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt&_x_tr_pto=tc>. Acesso em: 7 de maio. 2025.
- ATLS - ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT. AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS: 10th ed. [S.l.]: American College of Surgeons, 2022.
- BOUZAT, P. *et al.* Early management of severe abdominal trauma. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, v. 39, n. 2, p. 269-277, 2020. DOI: 10.1016/j.accpm.2019.12.001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde (TABNET): internações hospitalares por causa – CID-10. Brasília, 2024. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhtb.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- BUTLER, E.K. *et al.* Laparoscopy Compared With Laparotomy for the Management of Pediatric Blunt Abdominal Trauma. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, v. 251, p. 303–310, 1 jul. 2020. DOI: 10.1016/j.jss.2020.01.030.
- CANTÚ-ALEJO, D.R. *et al.* Complicações e tratamento de ferimento hepático por arma de fogo. Uma Abordagem Retrospectiva. *Cirugía y Cirujanos*, v. 89, n. 3, p. 354-360, 03 nov. 2021. DOI: 10.24875/CIRU.20000378.
- CARVALHO, H.A. *et al.* Trauma abdominal: estudo das lesões mais frequentes do sistema digestório. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 33, n. 1, p. e1496, 2020.
- CUNHA, S.C. *et al.* Análise de eficácia e segurança do tratamento conservador do trauma abdominal contuso em crianças: estudo retrospectivo. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 50, 2023. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233429.
- DAVE, S. *et al.* Trauma pancreático. Em: *StatPearls. A Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing*, 2025.
- DIXE, I. *et al.* Grading abdominal trauma: changes in and implications of the revised 2018 AAST-OIS for the Spleen, Liver, and Kidney. *Radiographics*, v. 43, n. 9, 1 set. 2023. DOI: 10.1148/rg.230040.
- FERNANDES, G.S. *et al.* Experience of non-operative management of blunt liver trauma at Hospital das Clínicas de Uberlândia: 114 cases. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, v. 50, p. e20233424, 2023. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233424.
- FONSECA-NETO, O.C.L. *et al.* Estudo da morbimortalidade em pacientes com trauma hepático. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva*, v. 26, n. 2, p. 129–132, 2013. DOI: 10.1590/S0102-67202013000200012
- FREITAS, N.A. DE *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de adolescentes e jovens vítimas de ferimento por arma de fogo. *Cadernos saúde coletiva*, v. 25, n. 4, p. 429–435, 2017. DOI: 10.1590/1414-462X201700040213.
- GOLIKHATIR, I. *et al.* Comparison of the diagnostic accuracy of CT scan with oral and intravenous contrast versus CT scan with intravenous contrast alone in the diagnosis of blunt abdominal trauma. *Zhonghua chuang shang za zhi [Chinese journal of traumatology]*, v. 26, n. 3, p. 174–177, 2023. DOI: 10.1016/j.cjtee.2022.12.006.
- GÓMEZ, E.J.I. *et al.* Laparoscopy has better performance than laparotomy in the treatment of stable penetrating abdominal trauma: A retrospective cross-sectional study in a trauma referral hospital in Colombia. *Health science reports*, v. 5, n. 3, 1 maio 2022. DOI: 10.1002/hsr2.640.
- GUERRERO, M.S. *et al.* Ascite pancreática traumática. Manejo conservador: relatório de um caso. *Revista de Cirugía*, v. 5, 2021. DOI: 10.35687/s2452-454920210051070.
- INCHAUSTI, C. *et al.* Trauma abdominal penetrante por heridas de arma blanca. Manejo laparoscópico vs convencional. Estudio prospectivo y comparativo. *Revista Venezolana de Cirugía*, v. 75, n. 1, 5 jul. 2022. DOI: 10.48104/RVC.2022.75.1.6.
- JESÚS, I.M.M. *et al.* Blunt abdominal trauma due to handlebar injury. *Revista Chilena de Pediatría*, v. 91, n. 5, p. 754–760, 2020. DOI: 10.32641/rchped.vi91i5.1568.



- KAUR, S. *et al.* Contrast-enhanced computed tomography abdomen versus diagnostic laparoscopy-based management in patients with penetrating abdominal trauma: a randomised controlled trial. *European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European Trauma Society*, v. 49, n. 1, p. 1–10, 2023. DOI: 10.1007/s00068-022-02089-5.
- KIM, D.H. *et al.* Role of laparoscopic surgery in managing hemodynamically stable abdominal trauma patients: a single level I trauma center, propensity score matching study. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 3 set. 2024. DOI: 10.1007/s00068-024-02642-4.
- LEIBNER, E. *et al.* Damage Control Resuscitation. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, v. 7, n. 1, p. 5–13, 31 mar. 2020. DOI: 10.15441/ceem.19.089.
- LEONARDI, L. *et al.* Predictive factors of mortality in damage control surgery for abdominal trauma. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 49, p. e20223390, 2022. DOI: 10.1590/0100-6991e-20223390-en.
- MACKENZIE, E.J. *et al.* Uma avaliação nacional do efeito do atendimento em centro de trauma na mortalidade. *New England Journal of Medicine*, v. 354 n. 4 p. 366–378, 2006. DOI: 10.1056/NEJMsa052049.
- MARIETTA, M. & BURNS, B. *Penetrating Abdominal Trauma*. StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459123/>. Acesso em: 15 abr. 2025.
- MARTINS FILHO, E.L. *et al.* The role of computerized tomography in penetrating abdominal trauma. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 45, n. 1, p. e1348, 2018. DOI: 10.1590/0100-6991e-20181348.
- MAURO, J. *et al.* Indicações da laparoscopia para avaliação diagnóstica de trauma abdominal pediátrico: revisão de literatura integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 1, p. 1016–1028, 12 jan. 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n1-078.
- MILLÁN, M. *et al.* Hemodynamically unstable non-compressible penetrating torso trauma: a practical surgical approach. *Colombia Medica*, v. 52, n. 2, p. e4004592, 13 abr. 2021. DOI: 10.25100/cm.v52i2.4592.
- MOSTAFA, A. *et al.* Laparoscopy versus laparotomy in the management of abdominal trauma. *Surgical Practice*, v. 28, n. 3, p. 122–128, 7 mar. 2024. DOI: 10.1007/s00464-007-9550-z.
- OELHAF, R.C. *et al.* Trauma esplênico. Em: *StatPearls. A Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing*, 2025.
- ORDOÑEZ, C. A. *et al.* Damage control in penetrating duodenal trauma: less is better. *Colombia Medica*, v. 52, n. 2, p. e4104509, 6 maio 2021. DOI: 10.25100/cm.v52i2.4509.
- ORDOÑEZ, C.A. *et al.* Damage control in penetrating liver trauma: fear of the unknown. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*, v. 51, n. 4, p. e4134365, 30 dez. 2020. DOI: 10.25100/cm.v51i4.4422.4365.
- PERIN, I. *et al.* CT scan in the evaluation of pediatric abdominal trauma. *Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões*, v. 49, p. e20223246, 2022. DOI: 10.1590/0100-6991e-20223246-pt.
- PIMENTEL, S.K. *et al.* Risk factors for mortality in blunt abdominal trauma with surgical approach. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 42, n. 4, p. 259-64, 2015. DOI: 10.1590/0100-69912015004011. PMID: 26517802.
- RODE, A. *et al.* Clinical review of splenic trauma in central India: a prospective observational study. *International Surgery Journal*, v. 8, n. 10, p. 2951, 2021. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20213975.
- SANTOS, J. *et al.* Development and validation of a novel hollow viscus injury prediction score for abdominal seatbelt sign: a pacific coast surgical association multicenter study. *Journal of the American College of Surgeons*, 13 set. 2023. DOI: 10.1097/XCS.0000000000000863.
- SILVA, F.L. *et al.* Abordagem geral do trauma abdominal. *Saúde Direta*, 2022.
- SOUZA, R.A. & LIMA, T.M. Abordagem videolaparoscópica no contexto do trauma abdominal. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, v. 23, n. 1, p. 45–53, 2021.
- SYLIVRIS, A. *et al.* Paradigms in trauma laparoscopy for anterior abdominal stab wounds: A scoping review. *Injury*, v. 55, n. 2, p. 111298, 1 fev. 2024. DOI: 10.1016/j.injury.2023.111298.



TRINTINALHA, P.D.E.O. *et al.* Surgical treatment in hepatic trauma: factors associated with hospitalization time. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, v. 48, p. e20202784, 2021. DOI: 10.1590/0100-6991e-20202874.

VARGAS, M. *et al.* Controle de danos na unidade de terapia intensiva: o que o médico intensivista deve saber e fazer? *Colombia medica (Cali, Colômbia)*, v. 52, n. 2, p. e4174810, 2021. DOI: 10.25100/cm.v52i2.4810.

WANG, J. *et al.* Laparoscopy vs. Laparotomy for the management of abdominal trauma: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Surgery*, v. 9, 8 mar. 2022. DOI: 10.3389/fsurg.2022.817134.

WOLMARANS, A. *et al.* Accuracy of CT Scan for detecting hollow viscus injury in penetrating abdominal trauma. *World Journal of Surgery*, v. 47, n. 6, p. 1457–1463, 1 mar. 2023. DOI:10.1007/s00268-023-06954-1.

WONG, H.L. *et al.* Bowel and mesenteric injuries in blunt abdominal injury. *Singapore Medical Journal*, v. 65, n. 6, p. 354–359, 1 jun. 2024. DOI: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-023.

ZARAMA, V. *et al.* Incidence of intra-abdominal injuries in hemodynamically stable blunt trauma patients with a normal computed tomography scan admitted to the emergency department. *BMC emergency medicine*, v. 24, n. 1, p. 103, 2024. DOI: 10.1186/s12873-024-01014-w.



Capítulo 14

INFARTO HEPÁTICO NA PRÉ-ECLÂMPsia COM SÍNDROME DE HELLp: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

MARIA CLÁUDIA QUEIROZ DE CASTRO¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
THAYS LORRANNY DA SILVA JANUÁRIO¹
FRANCISCA SAMILLY BATISTA PINTO¹
ANA VITÓRIA SOARES GOMES¹
ITALO JOSÉ DO NASCIMENTO SILVA¹
DENISE TEIXEIRA MENEZES²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Ginecologista

Palavras-Chave: Pré-Eclâmpsia; Infarto hepático; Síndrome HELLP

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.14

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP são complicações graves da gravidez que apresentam risco à vida da gestante e do feto, por envolver alterações no sistema cardiovascular, renal, hepático, hematológico e nervoso (EREZ *et al.*, 2022). Nesse sentido, a pré-eclâmpsia define-se como uma complicação após a 20ª semana de gestação, no geral, caracterizada pela manifestação de sintomas como cefaleia, hipertensão, distúrbios visuais e edema. Além disso, ela pode estar associada à hipertensão arterial crônica em até 40% dos casos de hipertensão durante a gestação. Essa condição está relacionada a diversos fatores de risco, como histórico de pré-eclâmpsia em gestação anterior, nuliparidade e multiparidade (BRASIL, 2022; KHOSLA *et al.*, 2024).

Em casos graves, a pré-eclâmpsia, especialmente quando associada à síndrome HELLP, marcada pela presença de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia, pode evoluir para um acometimento sistêmico, com o surgimento de lesões hepáticas significativas. Dentre essas lesões, destaca-se o infarto hepático, uma forma ainda mais rara associada à complicação, relacionada a um risco até duas vezes maior de mortalidade em comparação a outras falências de órgãos (SINGH *et al.*, 2022, p. 8).

Fatores agravantes que podem levar à hipoperfusão hepática, presentes tanto na sepse quanto na pré-eclâmpsia, contribuem para o surgimento de lesões isquêmicas, como o infarto hepático. A sepse é, por sua vez, uma das principais causas não virais de acometimento hepático, sendo responsável por cerca de 23% da mortalidade, o que destaca sua grande importância clínica (NAGPAL *et al.*, 2024).

A diferenciação entre o infarto hepático e a hepatite isquêmica é crucial para o manejo clínico adequado e para a definição de uma abordagem terapêutica eficaz. A hepatite isquêmica caracteriza-se por uma lesão centrolobular decorrente de déficit de fluxo, associada a eventos de hipotensão, enquanto o infarto hepático refere-se à necrose localizada do tecido hepático devido à obstrução da artéria hepática, estando frequentemente relacionado a eventos trombóticos e complicações obstétricas (RUIZ *et al.*, 2022).

Vale salientar que o reconhecimento precoce do infarto hepático como manifestação da pré-eclâmpsia, sobretudo nas situações relacionadas à síndrome HELLP, é crucial para evitar complicações severas, como insuficiência hepática e óbito materno. Dados clínicos evidenciam que uma conduta multiprofissional adotada logo nos primeiros indícios do quadro pode contribuir significativamente para a redução da taxa de mortalidade e das complicações graves (EL ALLANI *et al.*, 2020).

O comprometimento hepático associado à sepse pode ser monitorado por meio de biomarcadores presentes em pacientes com quadro infeccioso grave. Além disso, a presença de manifestações indicativas de acometimento hepático, como hepatite hipóxica e colestase, pode alterar de maneira significativa o prognóstico clínico (KRAUT & MADIAS, 2018; ZHANG *et al.*, 2023).

O presente estudo evidencia as especificidades relacionadas ao infarto hepático enquanto desdobramento da pré-eclâmpsia, destacando os aspectos fisiopatológicos, sinais e sintomas, métodos de identificação, bem como as possibilidades terapêuticas e prognósticas.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática de literatura com o objetivo de reunir, analisar e discutir as principais evidências científicas disponíveis sobre o infarto hepático na gestação, especialmente nos contextos de pré-eclâmpsia, síndrome HELLP e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF). A revisão buscou compreender os aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e prognóstico dessa complicação rara, mas potencialmente fatal, para subsidiar a prática clínica e promover melhores desfechos maternos e fetais.

A coleta de dados foi realizada entre março e abril de 2025, por meio de uma busca estruturada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo, Lilacs e Embase. Foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês, combinados com operadores booleanos: “infarto hepático”, “gestação”, “pré-eclâmpsia”, “síndrome HELLP”, “*hepatic infarction*”, “*pregnancy*”, “*HELLP syndrome*”, “*liver injury*”, “eclampsia”, “*antiphospholipid syndrome*” e “*acute liver failure in pregnancy*”.

Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem direta ou indiretamente o infarto hepático na gestação, especialmente sua associação com síndromes hipertensivas, HELLP e SAF. Incluíram-se revisões sistemáticas, estudos observacionais, relatos de caso, consensos de sociedades médicas e guidelines internacionais. Foram excluídos artigos que tratavam de doenças hepáticas não relacionadas à gravidez, estudos repetidos nas bases, publicações sem acesso ao texto completo e documentos que não apresentavam rigor metodológico adequado.

Os títulos e resumos foram inicialmente triados para avaliação da pertinência ao tema. Posteriormente, os artigos selecionados foram

lidos na íntegra e organizados em três eixos temáticos principais: diagnóstico, tratamento e prognóstico do infarto hepático na gestação. A análise foi descritiva e buscou identificar consensos, divergências e lacunas na literatura. Os dados extraídos foram sistematizados em uma matriz de análise e integrados à discussão fundamentada com base no conhecimento médico atual.

Por se tratar de um estudo de revisão da literatura, sem envolvimento direto de seres humanos ou coleta de dados primários, esta pesquisa está dispensada de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

1. Pré-eclâmpsia Grave e Complicações Hepáticas

A pré-eclâmpsia grave, especialmente quando associada à síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia), pode desencadear complicações hepáticas raras, como o infarto hemorrágico hepático, cuja manifestação clínica é geralmente inespecífica, destacando-se a dor no quadrante superior direito, devido à distensão da cápsula de Glisson (ADORNO *et al.*, 2022; GUO *et al.*, 2018; MCCORMICK *et al.*, 2022).

Complicações hepáticas ocorrem em aproximadamente 2–5% dos casos de pré-eclâmpsia grave, incluindo hematoma subcapsular, ruptura hepática, necrose, hemorragia intraparenquimatosa, hematoma retro-hepático e infarto hemorrágico. Este último é considerado uma manifestação pouco comum, devido ao suprimento sanguíneo duplo do fígado (veia porta e artéria hepática) (PAUZNER *et al.*, 2003). Tanto a pré-eclâmpsia grave quanto o infarto hepático hemorrágico são condições obstétricas

de alto risco que necessitam de intervenção médica de emergência. (ADORNO *et al.*, 2022; GUO *et al.*, 2018; MCCORMICK *et al.*, 2022).

Embora raro, a vasoconstrição associada à deposição de material hialino semelhante à fibrina nos sinusoides pode causar necrose hepatocelular periportal ou parenquimatosa focal. Esse processo pode evoluir com hemorragia extensa e, em casos graves, culminar em infarto hepático (ROLFES & ISHAK, 1986). Dentre os fatores associados a esse mecanismo, incluem vasoespasmos intensos na circulação hepática (vasculopatia toxêmica), insuficiência arterial (como ocorre na ligadura iatrogênica da artéria hepática), redução do fluxo venoso portal, eventos tromboembólicos e a síndrome antifosfolípide (SAF) (ADORNO *et al.*, 2022; GUO *et al.*, 2018; MCCORMICK *et al.*, 2022).

2. Infarto Hemorrágico Hepático: Fisiopatologia, Sintomas e Evolução

O vasoespasmos grave desencadeado por substâncias vasoativas liberadas em resposta à disfunção placentária, leva à isquemia e a necrose hepática — que pode ser irregular ou confluyente — resultando em aumento das enzimas hepáticas circulantes em até 10 vezes o valor normal. A reperfusão dessas áreas, especialmente na presença de infarto microvascular, aumenta o risco de hemorragia microvascular e queda na contagem de plaquetas. Tal sangue extravasado pode se acumular no espaço subcapsular do fígado, formando um hematoma que, se rompido, gera dor abdominal intensa, hemorragia intra-abdominal e choque (MCCORMICK *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que as complicações hepáticas são mais comuns no terceiro trimestre, tendo em vista a progressão da lesão microvascular e da coagulopatia. Dessa forma, o infarto hepático decorre do vasoespasmos, disfunção endotelial e formação de microtrombos. Na pré-

eclâmpsia grave quando complicada pela síndrome HELLP, a coagulopatia é exacerbada, contribuindo para a formação de infartos (ADORNO; MAHER-GRIFFITHS; GRUSH, 2022).

3. Relação entre infarto hepático, síndrome HELLP, SAF e pré-eclâmpsia

O infarto hepático em gestantes é frequentemente associado à síndrome antifosfolípide (SAF), uma rara condição trombofílica autoimune e heterogênea, caracterizada pela ocorrência de trombose venosa e/ou arterial — muitas vezes múltipla — e morbidade gestacional, num contexto de positividade para anticorpos antifosfolípidos (aFL) (SATTA & BIONDI, 2019). Nesses pacientes, ocorre principalmente envolvimento de pequenos vasos (trombose microvascular) (MORGAN *et al.*, 2019).

Na SAF, os principais autoanticorpos são anticardiolipina, anti- β_2 glicoproteína-I e anticoagulante lúpico, associados a eventos trombóticos, perdas gestacionais, principalmente na 32ª semana, pré-eclâmpsia precoce e restrição de crescimento fetal (MARTIN *et al.*, 2006; MORGAN *et al.*, 2019; SACCONI *et al.*, 2017).

Manifestações clínicas

O Infarto Hepático (IH) corresponde a uma entidade clínica rara, embora seja de suma importância o manejo precoce e adequado para reduzir os índices de morbimortalidade e os impactos de vida secundários a tal quadro patológico. A doença discutida ocorre principalmente associada a lesões nos vasos de nutrição do arcabouço hepático, ou seja, a artéria hepática e a veia porta. A enfermidade costuma estar ligada à Pré-eclâmpsia (PE) e a sua complicação, a Síndrome HELLP, no entanto, a literatura também descreve alguns casos sobre a presença do Infarto Hepático em alterações hemorrágicas,

trauma abdominal e choque séptico e pós-transplante (EL ALLANI *et al.*, 2020; PAUDEL *et al.*, 2022).

Dentro do debate obstétrico, a PE, por ser um estado inflamatório, leva à hipoperfusão não só placentária e fetal, sendo ela ainda capaz de promover um quadro de vasoconstrição sistêmica e lesionar outros órgãos nobres, tais quais o fígado, rins e cérebro. Nesse sentido, a hipoperfusão gerada pela patologia de base, gera lesões hepáticas focais que podem se coalescer de acordo com o tempo de ação da enfermidade, estado imunológico da gestante e história prévia de doença hepática (PAUDEL *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2023).

A microangiopatia hepática gera lesões endocíticas nos sinusoides e pode gerar obstrução do parênquima, além de favorecer, por conseguinte, o processo de microtrombose local. A doença de base (Pré-eclâmpsia) resulta em um estado angiogênico no fígado, criando novas redes capilares após o processo de isquemia e necrose focal, em contrapartida essa neoangiogênese precoce resulta em fragilidade das camadas constitutivas, propiciando maior risco de sangramento (EL ALLANI *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2023).

O processo de sangramento das redes de vasculares de nutrição do fígado, gera um hematoma subcapsular resguardado pelo tecido fibroso que sustenta e protege o órgão (estroma). A maior parte das pacientes com o IH apresenta lesões no lobo direito e se manifesta na maior parte das vezes no pós-parto precoce (1 a 2 dias após o secundamento) (EL ALLANI *et al.*, 2020).

A clínica característica do IH se assemelha inicialmente ao quadro da iminência de Eclâmpsia, com desconforto abdominal em hipocôndrio direito e epigástrio (quadrante supe-

rior direito) - explicada pelo infarto do parênquima hepático, ou mais frequentemente pela presença de um hematoma intraparenquimatoso ou subcapsular - dor referida em ombro direito, distensão abdominal, fraqueza, sudorese. De forma tardia, após o acidente vascular hepático, surgem os sinais de choque hipovolêmico por perda sanguínea importante, como a taquicardia e a hipotensão (LIU *et al.*, 2023; ONANGA *et al.*, 2024).

A apresentação típica, como citada, envolve a perda sanguínea importante de forma aguda e abrupta que promove a rebaixamento do estado geral do paciente, com sonolência, torpor e letargia. Além disso, esses pacientes podem apresentar algum grau de oligúria e/ou anúria, por mecanismo renal compensatório de vasoconstrição da arteríola aferente do corpúsculo glomerular, a fim de minimizar as perdas hídricas e agravar o quadro de choque hipovolêmico (LIU *et al.*, 2023; ONANGA *et al.*, 2024).

O Infarto Hepático também pode cursar com a criação de coleção extra hepática e atingir o peritônio, resultando, portanto em hematoma subperitoneal e dor difusa em abdome por irritação de tais membranas e ativação do reflexo da dor visceral. Ademais, cabe ressaltar que os achados de plaquetopenia, como hemorragias espontâneas em mucosas e surgimento de hematomas/petéquias cutâneas, bem como palidez e fadiga como aspectos semiológicos de anemia podem ser encontrados nestes pacientes. Autores ainda propõem que possa se ter quadros de icterícia tanto por bilirrubina direta, como indireta, indicando o colapso no transporte e nos mecanismos hepáticos de conjugação da bile (LIU *et al.*, 2023).

Assim, a clínica de Infarto Hepático, embora seja muito rica em sinais e sintomas, apresenta amplo espectro clínico de possíveis diagnósticos, antes de findar em IH propriamente

dito, haja vista que suas manifestações são bastante semelhantes a de pacientes com hepatites virais, medicamentosa, esteato-hepatite complicada, cirrose, carcinoma hepatocelular e Síndrome de *Budd-Chiari*. Sendo assim, é de suma importância uma avaliação de imagem do fígado e dos critérios que compõem a Síndrome HELLP para realizar o diagnóstico adequado da patologia e minimizar seus índices de morbimortalidade.

Diagnóstico

O IH é uma complicação rara na gravidez, mas deve ser investigado sempre que houver hemólise, elevação das transaminases e plaquetopenia, devido à sua forte associação com a síndrome HELLP. O diagnóstico por imagem representa uma ferramenta essencial, sendo a TC considerada exame de primeira linha para detectar as alterações características. A TC pode evidenciar lesões hepáticas hipodensas, com contornos definidos, em forma de cunha e que não comprimem estruturas adjacentes. Entretanto, seu uso na gravidez requer cautela devido à exposição à radiação (EL ALLANI *et al.*, 2020).

A ultrassonografia é um exame de rotina na gestão e permite o acompanhamento das alterações hepáticas associadas à pré-eclâmpsia. Pode revelar aumento da rigidez hepática, acúmulo de líquido na cavidade peritoneal e trombose da veia porta, sendo esta última uma condição de urgência obstétrica (MUNTER *et al.*, 2024; PORRELLO *et al.*, 2024). A ressonância magnética (RM) complementa a avaliação quando a TC e a ultrassonografia não são conclusivas. A RM é segura a partir do primeiro trimestre, não utiliza radiação ionizante e permite avaliar isquemias, hemorragias e necrose hepática (PORRELLO *et al.*, 2024).

As alterações laboratoriais também são fundamentais no manejo clínico. O IH pode cursar

com elevações abruptas de AST e ALT, em até 10 vezes o valor normal, trombocitopenia, proteinúria e anemia grave. Esses achados indicam lesão hepática severa e, se não tratados, aumentam o risco de complicações graves e mortalidade materna (EL ALLANI *et al.*, 2020; ONANGA *et al.*, 2024).

Entre os principais diagnósticos diferenciais do IH está a síndrome de Budd-Chiari, caracterizada por obstrução das veias hepáticas. Ambas as condições compartilham achados nos exames de imagem, mas na Budd-Chiari observa-se ausência de fluxo venoso hepático, hipertrofia do lobo caudado e atrofia dos lobos laterais. A distinção principal é que no infarto hepático não há obstrução venosa primária, e sim formação de microtrombos com necrose isquêmica periférica (PORRELLO *et al.*, 2023).

Outro diferencial importante são as hepatites virais na gravidez, que compartilham sintomas como dor abdominal, náuseas e icterícia. No entanto, as hepatites apresentam elevação progressiva das enzimas hepáticas e marcadores sorológicos específicos como HBsAg e anti-HCV, o que as distingue do infarto hepático (CHILAKA & KONJE, 2021).

As hepatites podem evoluir para condições crônicas como carcinoma hepatocelular e cirrose, ambas raras na gravidez. Essas patologias costumam apresentar sintomas como perda de peso, ascite e hepatomegalia. Laboratorialmente, observa-se elevação das transaminases e da alfa-fetoproteína (AFP), além de lesões focais nos exames de imagem, ao contrário do padrão de necrose isquêmica visto no infarto hepático (MARASCIULO *et al.*, 2024).

Tratamento

Sempre que houver indício ou confirmação de pré-eclâmpsia com comprometimento hepático, recomenda-se a internação hospitalar como medida indispensável de cuidado e proteção

à vida. Tal conduta visa garantir o monitoramento intensivo das condições maternas e fetais, em ambiente que favoreça respostas rápidas diante de qualquer agravamento clínico. A avaliação laboratorial frequente, com dosagem de Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO), Desidrogenase Lática (DHL), plaquetas e hemoglobina, torna-se ferramenta essencial para nortear decisões médicas, permitindo o ajuste contínuo do tratamento, com a sensibilidade e precisão que a complexidade do quadro exige (KORKES *et al.*, 2025; PERAÇOLI *et al.*, 2023).

O acompanhamento hospitalar, ao proporcionar vigilância contínua e ambiente controlado, revela-se crucial para a pronta introdução ou ajuste de medicamentos anti-hipertensivos, permitindo uma resposta terapêutica célere frente às oscilações da pressão arterial. Além disso, possibilita a administração segura do sulfato de magnésio, fármaco de escolha na prevenção de convulsões, cuja eficácia repousa na precisão de sua dosagem e na constante avaliação clínica. Assim, o cuidado hospitalar transforma-se em um amparo técnico e humano indispensável à preservação da saúde materna e fetal (COSTA JUNIOR *et al.*, 2025; KORKES *et al.*, 2025).

O controle rigoroso da pressão arterial, em contexto de pré-eclâmpsia com envolvimento hepático, constitui pilar inegociável da assistência obstétrica, enquanto previne a progressão das lesões hepáticas e reduz significativamente o risco de desfechos adversos tanto para a mãe quanto para o feto. Nesse cenário delicado, a escolha terapêutica recai sobre fármacos anti-hipertensivos consagrados pela segurança no período gestacional, como labetalol, nifedipina e hidralazina, cuja ação eficaz e perfil tolerável

permitem conduzir o cuidado com firmeza técnica e empatia clínica (KORKES *et al.*, 2025; MOREIRA *et al.*, 2025).

A avaliação do comprometimento hepático em contextos de pré-eclâmpsia exige olhar clínico atento e interpretação laboratorial criteriosa. A dosagem da TGO mostra-se suficiente para o monitoramento da extensão da lesão hepática, atuando como marcador sensível da agressão ao parênquima. Contudo, a complexidade do quadro impõe frequentemente a necessidade de investigação mais ampla: elevações de DHL, alterações na haptoglobina, queda das plaquetas e da hemoglobina podem revelar a presença da síndrome HELLP (entidade grave), frequentemente entrelaçada ao infarto hepático, e que requer intervenção imediata e multidisciplinar (KORKES *et al.*, 2025; PERAÇOLI *et al.*, 2023).

O parto representa a única cura definitiva para a pré-eclâmpsia e suas potenciais complicações, como o infarto hepático, configurando-se não apenas como desfecho obstétrico, mas como medida terapêutica decisiva. A determinação do momento ideal para a interrupção da gestação deve ser feita com discernimento clínico e sensibilidade individualizada, considerando a gravidade do quadro materno-laboratorial. A antecipação consciente do parto visa interromper a progressão da injúria hepática e salvaguardar o binômio mãe-bebê, conferindo-lhes melhores perspectivas e reafirmando o compromisso ético com a vida em sua plenitude (COSTA JUNIOR *et al.*, 2025; KORKES *et al.*, 2025.).

Em casos de pré-eclâmpsia grave, a situação clínica pode exigir suporte clínico intensivo, visando prevenir a falência hepática e mitigar o risco de complicações sistêmicas que ameaçam a integridade da mãe e do feto. Este cenário de alta complexidade demanda uma

abordagem multidisciplinar, onde a colaboração entre obstetras, intensivistas e hepatologistas é essencial para otimizar o tratamento e assegurar uma vigilância rigorosa. A convergência das expertises dessas especialidades proporciona uma resposta ágil e coordenada, focada não apenas na estabilização imediata, mas também na preservação da saúde a longo prazo, garantindo que cada intervenção seja cuidadosamente adaptada às necessidades únicas de cada paciente (CRUZ *et al.*, 2025).

Prognóstico

O infarto hepático, embora incomum, configura-se como uma das manifestações mais graves e temidas da pré-eclâmpsia, sobretudo quando associada à síndrome HELLP, um quadro clínico de alta complexidade que reúne hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia. Tal complicação impõe ao organismo materno um risco iminente de falência hepática, hemorragias maciças e consequências letais tanto para a gestante quanto para o feto. A evolução clínica, marcada por sua natureza abrupta e imprevisível, exige vigilância hospitalar contínua e monitoramento intensivo, dado o potencial de rápida deterioração e a urgência que a condição impõe à conduta médica (BATISTA *et al.*, 2025; KORKES *et al.*, 2025).

A presença de marcadores laboratoriais como a elevação da transaminase TGO, aumento significativo da DHL, queda expressiva no número de plaquetas e níveis reduzidos de haptoglobina denuncia um processo de lesão hepática progressiva, sinalizando um prognóstico reservado e potencialmente letal. Quando associados à anemia hemolítica microangiopática severa, caracterizada por hemoglobina baixa e elevação das bilirrubinas indiretas, esses achados revelam um quadro clínico de gravidade extrema, estreitamente vinculado ao risco aumentado de desfechos maternos e fetais desfavoráveis, exigindo intervenção médica

imediata e especializada (KORKES *et al.*, 2025).

As manifestações clínicas nas síndromes hipertensivas graves da gestação podem ser substancialmente modificadas com a implementação precoce de estratégias terapêuticas assertivas. O diagnóstico antecipado, aliado à internação hospitalar oportuna, ao controle rigoroso da pressão arterial e à administração profilática de sulfato de magnésio para prevenir convulsões, constitui um pilar fundamental na redução de complicações. Ademais, a decisão individualizada e tempestiva sobre o momento ideal do parto revela-se crucial, pois permite interromper a progressão da lesão hepática, salvaguardando a vida materna e fetal (BATISTA *et al.*, 2025; KORKES *et al.*, 2025).

Apesar dos notáveis avanços alcançados no manejo clínico da pré-eclâmpsia, o infarto hepático permanece uma complicação de elevada morbimortalidade, cuja gravidade se acentua particularmente em regiões com acesso limitado a cuidados intensivos e especializados. A complexidade desse quadro exige um atendimento multidisciplinar rigoroso, aliado a um suporte intensivo e a um monitoramento laboratorial frequente e minucioso, estratégias essenciais para a redução significativa da mortalidade materna e fetal. Ademais, é imperativo que o acompanhamento clínico e laboratorial se estenda para além do período gestacional, pois as complicações hepáticas podem persistir ou até mesmo evoluir no pós-parto, demandando vigilância contínua para assegurar a recuperação plena e a preservação da saúde materna e do bebê (BATISTA *et al.*, 2025; KORKES *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

O infarto hepático na gestação, ainda que raro, representa uma condição clínica de ele-

vada gravidade, especialmente quando associado às síndromes hipertensivas da gravidez, como a pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP e, em certos casos, à síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF). Sua apresentação abrupta, frequentemente marcada por elevação expressiva de enzimas hepáticas, plaquetopenia e sinais clínicos inespecíficos, exige alto grau de suspeição por parte da equipe médica, sendo o diagnóstico precoce um fator decisivo para a redução da morbimortalidade materna e fetal.

A confirmação diagnóstica baseia-se na associação entre achados laboratoriais e exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, que permitem identificar as áreas de necrose isquêmica hepática. O tratamento, por sua vez, fundamenta-se na estabilização hemodinâmica da gestante, controle rigoroso da pressão arterial, prevenção de convulsões com sulfato de magnésio e, quando necessário, interrupção da gestação. A internação hospitalar imediata e o suporte intensivo são indispensáveis para garantir o acompanhamento adequado das alterações sistêmicas e evitar a evolução para complicações irreversíveis.

Adicionalmente, destaca-se que a lesão hepática associada à sepse também configura um marcador clínico importante de gravidade e mau prognóstico em pacientes obstétricas e não obstétricas. A progressão de um estado séptico para necrose hepática pode ocorrer rapidamente

na presença de hipoperfusão visceral, sendo imprescindível o diagnóstico precoce e a intervenção imediata para preservar a função hepática. Nesse contexto, o monitoramento contínuo da função hepática em unidades de terapia intensiva (UTI), por meio de exames laboratoriais seriados e avaliação clínica minuciosa, é essencial para detectar precocemente sinais de deterioração orgânica.

O manejo dos quadros que envolvem infarto hepático ou lesão hepática por sepse exige atuação coordenada de uma equipe multidisciplinar. Obstetras, intensivistas, infectologistas, clínicos gerais e, em alguns casos, hepatologistas devem trabalhar de forma integrada para garantir uma abordagem abrangente, que contemple tanto a estabilização clínica quanto o suporte orgânico necessário. Tal articulação entre especialidades é crucial não apenas para a resolução do quadro agudo, mas também para a vigilância pós-parto ou pós-alta, dado o risco de sequelas hepáticas tardias.

Portanto, a conduta clínica frente ao infarto hepático na gestação deve ser pautada pelo reconhecimento imediato dos sinais clínico-laboratoriais, intervenção rápida e suporte multidisciplinar contínuo. Essas medidas são fundamentais para preservar a vida e a saúde da gestante e do feto, bem como para prevenir complicações prolongadas que possam comprometer a funcionalidade hepática no longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADORNO, M. *et al.* HELLP syndrome. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 34, n. 3, p. 277–288, 2022. DOI: 10.1016/j.cnc.2022.04.009.
- BATISTA, R. de A.S. *et al.* Assistência de enfermagem frente aos fatores de risco da pré-eclâmpsia: uma revisão bibliográfica. *Revista FT*, v. 29, n. 143, p. 1–12, fev./mar. 2025. DOI: 10.69849/revistaft/th10202502282322.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de gestação de alto risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 25 abr. 2025.
- CHILAKA, V.N. & KONJE, J.C. Viral Hepatitis in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 256, p. 287–296, 2021. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.
- COSTA JUNIOR, V. A. *et al.* Complicações da pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia na emergência. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 2, p. 2192–2201, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n2p2192-2201.
- CRUZ, M. L. de S. M. *et al.* Estudo fisiopatológico da pré-eclâmpsia. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 8, n. 1, p. 1–11, jan./fev. 2025. DOI: 10.34119/bjhrv8n1-484.
- EL ALLANI, L. *et al.* A case of massive hepatic infarction in severe preeclampsia as part of HELLP syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 8, p. 2541, 2020. DOI: 10.11604/pamj.2020.36.78.23302.
- EL ALLANI, L. *et al.* A case of massive hepatic infarction in severe preeclampsia as part of the HELLP syndrome. *Pan African Medical Journal*, v. 36, p. 78, 2020. DOI: 10.11604/pamj.2020.36.78.23302.
- EREZ, O. *et al.* Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 226, n. 2, p. S786–S803, 2022. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
- GUO, Q. *et al.* Hepatic infarction induced by HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 18, n. 1, p. 191, 2018. DOI: 10.1186/s12884-018-1799-9.
- KHOSLA, K. *et al.* Signs or symptoms of suspected preeclampsia – A retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertension*, v. 37, p. 101124, 2024. DOI: 10.1016/j.preghy.2024.101124
- KORKES, H.A. *et al.* Pré-eclâmpsia – Protocolo 2025. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG), 2025.
- KRAUT, J.A. & MADIAS, N.E. Liver dysfunction in sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*, v. 33, n. 3, p. 131–141, 2018.
- LIU, J. *et al.* Conservative Treatment of Huge Hepatic Subcapsular Hematoma Complicated with Hepatic Infarction after Cesarean Section Caused by HELLP Syndrome - a Case Report and Literature Review. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, v. 227, n. 3, p. 219–226, 2023. DOI: 10.1055/a-1967-2451.
- MARASCIULO, F. *et al.* Hepatocellular carcinoma in pregnancy: A systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, v. 103, n. 4, p. 653–659, 2024. DOI: 10.1111/aogs.14640.
- MARTIN, J.N. *et al.* Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 195, n. 4, p. 914–934, 2006.
- MCCORMICK, P.A. *et al.* Hepatic infarction, hematoma, and rupture in HELLP syndrome: support for a vasospastic hypothesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 35, n. 25, p. 7942–7947, 2022. DOI: 10.1080/14767058.2021.1939299.
- MORGAN, J. *et al.* A case of massive hepatic infarction in a patient with HELLP syndrome. *AJP Reports*, v. 9, n. 1, p. e84–e87, 2019. DOI: 10.1055/s-0039-1681028.
- MOREIRA, S.G.B. da S. *et al.* Síndromes hipertensivas da gestação: uma análise detalhada da pré-eclâmpsia e suas complicações. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, v. 18, n. 4, p. e16811, 2025. DOI: 10.55905/revconv.18n.4-070.
- MUNTER, B.T. *et al.* Hepatic infarction in pregnancy: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, v. 6, n. 6, p. 101377, jun. 2024. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2024.101377.



NAGPAL, S. *et al.* Impact of diabetes, drug-induced liver injury, and sepsis on mortality in patients with MAFLD-ACLF. *Hepatology Communications*, 2024. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002951.

ONANGA, A.O. *et al.* Hemorrhagic hepatic infarction in a pregnant woman with severe pre-eclâmpsia: a case report. *Annals of Medicine and Surgery (London)*, v. 86, n. 12, p. 7338–7342, 2024. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002617.

PAUDEL, A.C. *et al.* Hepatic Infarction in a Patient With Sickle Cell Trait Presenting With HELLP Syndrome. *Cureus*, v. 14, n. 4, e23724, 2022. DOI: 10.7759/cureus.23724.

PAUZNER, R. *et al.* Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 1, n. 8, p. 1758–1763, 2003. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00253.x

PERAÇOLI, J.C. *et al.* Pré-eclâmpsia – Protocolo 2023. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG), 2023.

PORRELLO, G. *et al.* Liver imaging and pregnancy: what to expect when your patient is expecting. *Insights into Imaging*, v. 15, n. 1, p. 66, 2024. DOI: 10.1186/s13244-024-01622-x.

PORRELLO, G. *et al.* Budd-Chiari syndrome imaging diagnosis: state of the art and future perspectives. *Diagnostics (Basel)*, v. 13, n. 13, p. 2256, 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13132256.

ROLFES, D.B. & ISHAK, K.G. Liver disease in toxemia of pregnancy. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 81, n. 12, p. 1138–1144, 1986.



Capítulo 15

ABORDAGENS DO PACIENTE COM GASTROENTERITE AGUDA

ANA LUISA COSTA ALENCAR¹
MARINA BARROS DE OLIVEIRA SANTOS¹
PÂMELA GUIMARÃES BRITO¹
ALEXANDRA MIRELLA MAXIMINO DA SILVA¹
VICENTE EWERTHON FERREIRA¹
LETÍCIA DE SOUZA ALBUQUERQUE¹
MARIA SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

Palavras-Chave: Gastroenterite; Saúde Pública; Diarreia..

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.15

INTRODUÇÃO

A gastroenterocolite aguda (GECA), também denominada de gastroenterite aguda (GEA), é uma inflamação que acomete o trato gastrointestinal, ocasionando uma condição diarreica de início súbito com uma duração inferior a 14 dias (ALEXANDRAKI *et al.*, 2024). Além dos sintomas clássicos como vômito, febre e diarreia, as infecções causadas por vírus ainda podem provocar náuseas, cefaleia, dor abdominal, mialgias, fadiga e perda de apetite, sinais frequentemente reconhecidos como manifestações típicas da resposta do organismo à presença de um agente viral (HELLYSAZ *et al.*, 2023).

Conforme dados do National *Outbreak Reporting System* (NORS), sistema de monitoramento implantado pelo CDC em 2009, foram registrados mais de 100 mil casos de gastroenterite aguda apenas no primeiro ano de operação. Estima-se, ainda, que atualmente ocorram aproximadamente 200 milhões de casos de gastroenterocolite aguda por ano nos Estados Unidos, revelando a infecção como um grande e recorrente problema de saúde pública (FLECKENSTEIN *et al.*, 2021).

A identificação do agente causador da condição geralmente não é necessária em casos leves, mas torna-se importante diante de febre persistente, sintomas prolongados, internação recente, uso de antibióticos, imunossupressão, sinais de desidratação ou em pacientes idosos. Nessas situações, recomenda-se a análise de exames laboratoriais, visto que os resultados são clinicamente relevantes e úteis para a abordagem terapêutica adequada, assim como para a formulação de ações de saúde pública (ZOLLNER-SCHWETZ & KRAUSE, 2015).

A gastroenterite infecciosa aguda é, na maioria dos casos, provocada por agentes virais, sendo o norovírus o principal responsável pela maioria das infecções. Além disso, ele ocupa a segunda posição entre as causas mais frequentes de hospitalização por gastroenterite. Outrossim, o norovírus se destaca por sua elevada capacidade de transmissão interpessoal, além de estar frequentemente envolvido em surtos relacionados ao consumo de água ou alimentos contaminados (ALEXANDRAKI *et al.*, 2024). Além dele, outros vírus também são comumente associados à gastroenterite viral, como o rotavírus, o adenovírus entérico e o astrovírus. Além disso, há causas não virais da doença, incluindo as bactérias, a exemplo da *Salmonella* spp. e da *Escherichia coli*, como também os parasitas, destacando a *Giardia* e o *Cryptosporidium* (ALEXANDRAKI *et al.*, 2024).

As gastroenterites bacterianas, embora geralmente autolimitadas, podem afetar significativamente a qualidade de vida quando evoluem com complicações. Infecções por bactérias entéricas invasivas, como a *Salmonella* não tifoide (NTS), podem se disseminar além do trato intestinal, provocando infecções em vasos sanguíneos, ossos e articulações, podendo resultar em dor crônica, limitações funcionais e necessidade de tratamento prolongado. Além disso, mesmo após a recuperação da infecção inicial, podem surgir consequências não infecciosas, como a artrite reativa, incluindo sintomas articulares, oculares e urinários, e o eritema nodoso, causador do desconforto e das lesões cutâneas dolorosas, impactando diretamente o bem-estar físico e emocional do indivíduo. Casos mais graves de infecção por *Shigella*, especialmente *Shigella dysenteriae*, podem evoluir para condições severas como megacólon tó-

xico, prolapso retal, obstrução e perfuração intestinal, exigindo internações e intervenções cirúrgicas, com repercussões significativas na saúde e qualidade de vida do paciente (FLECKENSTEIN *et al.*, 2021).

Diante do supracitado, o presente estudo tem como objetivo apresentar e explorar os diferentes quadros clínicos da gastroenterocolite aguda, evidenciando suas nuances fisiopatológicas, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas, bem como traçar um panorama epidemiológico da condição e discutir acerca do manejo terapêutico adequado e disponível para cada situação clínica.

MÉTODO

A presente revisão de literatura teve seus dados obtidos a partir de busca nas bases de dados *Public Medline* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Portal de Periódicos da CAPES e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com restrição de publicação nos últimos dez anos (2015-2025). Foram consultados, também, literatura cinzenta e protocolos de manejo clínico.

Durante a busca nos bancos de dados, as seguintes palavras-chave foram empregadas: “*Gastroenteritis*”, “*Diagnosis*” e “*Treatment*”, com a combinação dos operadores booleanos “*AND*” e “*OR*” para relacionar os termos entre si e ampliar os resultados. Como critérios de exclusão, definiu-se que: (a) artigos que não estivessem em inglês, português ou espanhol; (b) cartas ao editor e comentários de especialistas; (c) artigos que estivessem fora do escopo da revisão. Após a busca, os resultados de cada base de dados foram inicialmente analisados por título e resumo, para posterior seleção dos artigos a serem lidos na íntegra.

Realizada a análise de cada artigo quanto à sua relevância para o tema abordado, os artigos restantes após todo o processo de triagem foram selecionados para compor a presente revisão. Os resultados obtidos foram descritos de forma dissertativa nas seções seguintes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A etiologia da gastroenterocolite aguda é predominantemente infecciosa, com causas virais representando entre 50% e 70% dos casos, enquanto as bacterianas e parasitárias contribuem com 15 a 20% e 10 a 15%, respectivamente. Entre os vírus mais frequentemente associados à GECA, estão o norovírus, rotavírus, adenovírus e astrovírus, enquanto entre as bactérias destacam-se *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *E. coli*, *Vibrio* e *Clostridioides difficile* (GRAVES, 2013; ALEXANDRAKI & SMETANA, 2023; FLYNN *et al.*, 2024).

Rotavírus

O rotavírus, da família *Reoviridae*, é um vírus de RNA de fita dupla, não envelopado. Dentre os nove grupos conhecidos, o grupo A é o principal agente etiológico da gastroenterite em crianças, sendo classificado em diversos sorotipos, com base em duas proteínas de superfície: a VP7, uma glicoproteína que define os sorotipos G, e a VP4, uma proteína sensível à protease, responsável pela definição dos sorotipos P (FLYNN *et al.*, 2024; O’RYAN, 2023). Para infectar um indivíduo saudável, são necessárias menos de 100 partículas virais. Após a ingestão do vírus e um período de incubação que varia de 1 a 3 dias, o rotavírus é ativado pela tripsina no intestino delgado, o que permite sua entrada nas células hospedeiras. Uma vez dentro da célula, o vírus interrompe a síntese proteica, o que

resulta em morte celular e aumento da permeabilidade da membrana, contribuindo para a desregulação de fluidos e eletrólitos. Além disso, a proteína VP8 provoca a ruptura das junções intercelulares, comprometendo a integridade da barreira epitelial e provocando diarreia. A proteína NSP4, uma enterotoxina viral, aumenta o cálcio intracelular nos enterócitos, ativando canais iônicos e promovendo diarreia secretora. Ela também estimula a liberação de serotonina, o que aumenta a motilidade intestinal (FLYNN *et al.*, 2024; O'RYAN, 2023).

Norovírus

O norovírus, único membro do gênero *Norovirus* da família *Caliciviridae*, é um vírus de RNA de fita simples, senso positivo. Entre os sete genogrupos identificados, os grupos I, II, IV, GVIII e GIX são os mais associados à doença em humanos, sendo o genótipo GII.4 o mais prevalente, responsável por aproximadamente 80% das infecções (O'RYAN, 2023; FLYNN *et al.*, 2024). A transmissão é predominantemente fecal-oral, podendo ocorrer também pela ingestão de alimentos mal cozidos ou água contaminada, além de transmissão de pessoa a pessoa, por meio de fezes ou vômito. Com apenas 10 a 100 partículas virais sendo suficientes para causar a doença, o período de incubação varia entre 24 e 48 horas. A infecção depende da ligação viral a antígenos dos grupos sanguíneos humanos e carboidratos fucosilados/sialilados na superfície dos enterócitos do duodeno e jejuno. O vírus também pode infectar células do sistema imune via células M. Do ponto de vista histológico, observa-se achataamento das microvilosidades, hiperplasia das criptas e infiltrado mononuclear na lâmina própria, o que contribui para a diarreia aquosa. Outros achados incluem má absorção de D-xilose, lactose e lipídios, além de disfunção da barreira

epitelial (O'RYAN, 2023; FLYNN *et al.*, 2024).

Adenovírus

Os adenovírus humanos (HAdVs), da família *Adenoviridae*, pertencem ao gênero *Mastadenovirus* e são vírus de DNA de fita dupla. Sete espécies foram identificadas, totalizando 111 tipos, sendo os HAdV-F40 e HAdV-F41 os que mais afetam o trato gastrointestinal, especialmente em crianças menores de 4 anos. A transmissão ocorre tanto por gotículas respiratórias quanto por via fecal-oral (FLYNN *et al.*, 2024). A fisiopatologia da gastroenterite adenoviral ainda não está completamente esclarecida, mas sabe-se que o vírus infecta o epitélio do intestino delgado, resultando na destruição das células epiteliais e em inflamação local inespecífica (SHIEH, 2022; FLYNN *et al.*, 2024).

Gastroenterites Bacterianas

As gastroenterites bacterianas podem ser classificadas de acordo com a forma de transmissão, como as transmitidas por alimentos, as associadas ao uso de antibióticos ou medicamentos e a gastroenterite do viajante. A Gastroenterite Aguda Transmitida por Alimentos pode ser causada por três mecanismos principais: a ingestão de toxinas previamente formadas pelo patógeno no alimento, a ingestão de alimentos contaminados pelos patógenos que produzem toxinas no trato gastrointestinal ou a invasão da parede intestinal pelo patógeno (GRAVES, 2013).

A primeira forma é causada principalmente por enterotoxinas termoestáveis produzidas por *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus*. Essas toxinas afetam principalmente o intestino delgado e causam sintomas poucas horas após a in-

gestão do alimento. O quadro clínico é normalmente autolimitado e a recuperação ocorre espontaneamente (GRAVES, 2013).

A segunda forma é associada ao consumo de alimentos contaminados por *Clostridium perfringens* ou *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC). O *C. perfringens*, ao chegar no intestino delgado, produz enterotoxinas que provocam diarreia aquosa. Caso cepas do tipo C sejam ingeridas, pode ocorrer enterite necrosante, com morte dos tecidos intestinais. As enterotoxinas produzidas pela *E. coli* aderem à parede do intestino delgado, causando diarreia aquosa (GRAVES, 2013).

Na terceira forma, os patógenos invadem diretamente a parede do trato gastrointestinal, sendo frequentemente transmitidos por água contaminada ou alimentos de origem animal mal cozidos. Uma das principais bactérias envolvidas nesse mecanismo é *E. coli* produtora da toxina de Shiga (STEC), anteriormente conhecida como *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). Mesmo uma quantidade muito pequena de *E. coli* STEC (até 10 unidades formadoras de colônia) pode ser suficiente para causar infecção, com as bactérias colonizando o cólon e produzindo as toxinas de Shiga (Stx1 e/ou Stx2), que destroem as células epiteliais do intestino grosso, levando à diarreia aquosa que se torna sanguinolenta devido à colite hemorrágica (GRAVES, 2013).

A GECA também pode ser associada ao uso de antibióticos, principalmente em pacientes hospitalizados, imunodeprimidos, idosos ou aqueles em uso prolongado de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas e clindamicina. O *Clostridioides difficile* é a bactéria mais frequentemente associada a essas infecções. Ela se trata de uma bactéria

gram-positiva, anaeróbia, que pode formar esporos resistentes à acidez gástrica, ao álcool antisséptico e a antibióticos. Normalmente transmitida de pessoa para pessoa, os esporos de *C. difficile* são ingeridos e, ao chegar no intestino grosso, liberam exotoxinas como Toxina A e Toxina B, que afetam as células epiteliais da mucosa intestinal e as células inflamatórias, inibindo as GTPases da família Rho. Isso resulta em morte celular, inflamação e danos ao tecido intestinal. A infecção por *C. difficile* é caracterizada pela formação de pseudomembranas, compostas por células mortas, fibrina e mucina, que se aderem à parede intestinal (GRAVES, 2013; LAMONT *et al.*, 2023).

A gastroenterite do viajante é um quadro que comumente ocorre durante ou após viagens a locais com condições de saneamento básico precárias. Ela geralmente é causada pela ingestão de alimentos ou água contaminados. Ela pode ser classificada em leve, moderada ou clássica, de acordo com o número de evacuações a cada 24 horas e a presença ou não de sintomas associados (náuseas, vômitos, cólica abdominal ou desintéria). As bactérias mais associadas a essa condição são ETEC, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* e *Shigella* spp. (GRAVES, 2013).

Epidemiologia

Em consonância com a perspectiva de Adriana Luchs, do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, todas as crianças ao redor do mundo, independentemente de estarem em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, estão sob o risco de serem acometidas por infecção do rotavírus durante os primeiros cinco anos de vida, desenvolvendo o quadro de gastroenterite aguda. O rotavírus é responsável por aproximadamente 9 milhões de internações hospitalares



anuais entre crianças com menos de cinco anos de idade.

No contexto brasileiro, a gastroenterite aguda representa, de maneira similar ao cenário global, um significativo desafio para a saúde pública, apresentando alta incidência e figurando entre as principais causas de mortalidade e morbidade no país (GORGÔNIO *et al.*, 2024).

Por meio de uma análise com os dados do DATASUS sobre o número de óbitos entre 2017 e 2021, pôde-se concluir que o perfil da população mais afetada foi: crianças menores de 1 ano e adolescentes do sexo masculino e de etnia parda. Cabe destacar que a referida análise também evidenciou, conforme a **Tabela 15.1** indica, que a região com o maior número de casos de óbito nesse período foi a região Norte, e o ano com maior acometimento foi 2017, sendo os fatores de risco associados a esse problema de saúde: pobreza, baixo nível de escolaridade, deficiências no saneamento básico e o período reduzido de amamentação (DE MELO *et al.*, 2023).

Outrossim, uma segunda pesquisa, demonstrada na **Tabela 15.2**, abrangendo o período de 2019 a 2024 e realizada com base nos dados do SUS sobre internações hospitalares por gastroenterite, identificou que o maior número absoluto de casos ocorreu em 2019. Nos anos subsequentes, 2020 e 2021, observou-se uma redução significativa nas internações, possivelmente associada aos efeitos indiretos da pandemia de COVID-19, como o reforço das práticas de higienização e o distanciamento social. No entanto, em 2022, foi constatado um recrudesimento nos casos, o que pode estar relacionado à flexibilização das medidas preventivas adotadas durante o período pandêmico. Por fim, os dados evidenciam que a Região Nordeste concentrou cerca de 50% do total de internações no período analisado, sendo a população na faixa etária da primeira infância (crianças entre 1 e 4 anos de idade) a mais vulnerável às hospitalizações por essa etiologia (GORGÔNIO *et al.*, 2024).

Tabela 15.1 Análise comparativa do número de óbitos por diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível entre as regiões brasileiras, segundo o ano do óbito, no período entre 2017 e 2021

Ano	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
2017	161	234	101	25	63	584
2018	147	168	129	31	49	524
2019	131	149	122	32	58	492
2020	99	134	81	17	32	363
2021	130	132	65	12	37	376
Total	668	817	498	117	239	2.339

Fonte: DE MELO *et al.* (2023)



Tabela 15.2 Número de internações por regiões do Brasil

Ano atendimento	Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro-Oeste	Total
2019	16.355	63.167	18.016	14.384	7.615	119.537
2020	9.998	40.721	12.615	9.248	4.719	77.301
2021	9.512	37.898	11.904	7.843	4.921	72.078
2022	10.682	38.408	14.884	8.757	4.772	77.503
2023	10.175	34.966	13.740	8.151	4.779	71.811
2024	353	1.411	741	500	152	3.157

Fonte: GORGÔNIO *et al.* (2024).

Manifestações clínicas

A gravidade e as manifestações clínicas da gastroenterite aguda dependem tanto da etiologia do patógeno, quanto dos fatores relacionados ao paciente, como idade e estilo de vida. Há um abrangente espectro sintomatológico, que pode variar desde quadros leves de diarreia aquosa até formas graves de gastroenterite, frequentemente acompanhadas de vômitos, dor abdominal, febre e desidratação (ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2021).

Na gastroenterite aguda, ainda que a infecção por um único vírus seja capaz de desencadear as manifestações clínicas, a ocorrência de coinfeções virais é frequentemente relatada na literatura especializada, porém ambos os casos resultam, de forma geral, em um conjunto sintomatológico caracterizado por febre, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal (HIKITA *et al.*, 2023). Em uma pesquisa realizada com 901

pacientes pediátricos no Catar, procurou-se a correlação entre a gravidade do quadro clínico em pacientes pediátricos acometidos por gastroenterite aguda, considerando-se infecções causadas por um único agente viral, coinfeções virais, infecções mistas (vírus e bactérias) e casos com resultados laboratoriais negativos para agentes etiológicos da GEA. Sob esse viés, observou-se que não havia grandes diferenças sintomatológicas. Em relação aos sintomas, relatou-se múltiplos episódios tanto de diarreia quanto de vômito, ambos ocorrendo 6 ou mais vezes em apenas um único dia. As diarreias duraram, em média, aproximadamente, quatro dias e os vômitos apenas um. Desses pacientes, apenas 10% tiveram hospitalização moderada ou grave (ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2021).

Quanto à gastroenterite aguda de origem bacteriana, causada por qualquer sorogrupo ou



forma clínica de *Salmonella* spp., foi-se identificado, em pacientes pediátricos na Tailândia, manifestações clínicas como: febre, diarreia sanguinolenta, diarreia aquosa e vômitos. Tais sintomas não foram apresentados por todos os indivíduos e os sintomas mais prevalentes, percentualmente, foram febre e diarreia sanguinolenta, respectivamente (TAKKINSATIAN *et al.*, 2020).

Em suma, a maior diferença entre a GEA originada por uma infecção viral e uma bacteriana é o aspecto das fezes na diarreia. Em casos virais, é mais comum diarreias aquosas, já nas bacterianas, há diarreias com a presença de muco e até mesmo sangue (ROSA *et al.*, 2024).

Diagnóstico

O diagnóstico da gastroenterite aguda é clínico, sendo os exames complementares indicados somente em casos específicos. Em caso de dúvida diagnóstica, raio X, ultrassonografia e tomografia computadorizada podem ser solicitados. Os exames complementares e as devidas situações que podem exigir suas solicitações estão relacionados no **Quadro 15.1** (ANDRADE *et al.*, 2017).

Vale ressaltar que, no exame de PCR, apesar da sua alta sensibilidade e capacidade de identificação de inúmeras doenças enteropatógenicas, a detecção do ácido nucleico não in-

dica necessariamente a causa dos sintomas clínicos, pois o paciente pode ser um portador assintomático ou o ácido nucleico do patógeno pode não ser mais viável (SHREYA *et al.*, 2024).

Em relação ao diagnóstico clínico, a presença de diarreia — a qual, caso acompanhada de muco ou sangue, pode indicar um quadro bacteriano — náuseas, vômitos, dor abdominal não localizada e febre fazem parte do quadro clínico do paciente. No caso da diarreia, suas características podem indicar a etiologia da doença. Sendo ela aquosa, a etiologia é provavelmente viral — comprovada pela pesquisa de Rotavírus/Adenovírus/Norovírus, não havendo necessidade de coleta de exame, mas, caso acompanhada de muco ou sangue, há maiores chances de quadro bacteriano (Andrade *et al.*, 2017). Na maioria dos casos brandos, não é necessário determinar a causa precisa da diarreia (SHREYA *et al.*, 2024).

Além disso, o início da doença e a frequência das evacuações também constituem características clínicas relevantes para o diagnóstico, assim como fatores epidemiológicos, tais como viagens anteriores, quimioterapia, tratamento com ATB, condições imunossupressoras, trabalho em creche e consumo de carne crua, ovos e frutos do mar — por exemplo (SHREYA *et al.*, 2024).

Quadro 15.1 Relação entre casos específicos e exames complementares indicados na gastroenterite aguda

Casos específicos	Exames complementares
Sepse grave/choque séptico	Hemograma, PCR, hemocultura, Coprocultura + Exames (Protocolo Institucional Sepsis)
Distúrbios hidroeletrólíticos/desidratação grave	Eletrólitos e função renal
Paciente >70 anos, imunossuprimido, com comorbidades, temperatura >38,5°C persistente, dor abdominal refratária, uso recente de antibiótico ou hospitalização recente	Coprocultura, pesquisa de rotavírus (pesquisa de leucócitos fecais) e adenovírus nas fezes
Uso recente de ATB	Pesquisa de toxinas A e B

Fonte: ANDRADE *et al.* (2017).

Tratamento

O tratamento da gastroenterite aguda pode contar com hidratação endovenosa — caso haja sinais de desidratação e incapacidade de hidratação oral domiciliar — medicações sintomáticas, dieta com base na aceitação do paciente e na restrição de laticínios, probióticos e ATBs — cuja utilização só é recomendada em quadros nos quais idade > 70, evacuação mucosanguinolenta, imunossupressão, comorbidades, temperatura > 38,5 °C e/ou dor abdominal refratárias, uso de ATB e/ou hospitalização recentes e sinais de sepse (ANDRADE *et al.*, 2017). Além disso, na maioria dos casos, a doença é comumente autolimitada, não sendo necessária a antibioticoterapia, mas, caso necessária, é ímpar identificar padrões locais de resistência microbiana para reduzir as chances de falhas na terapia (SHREYA *et al.*, 2024).

A importância da administração de probióticos durante o tratamento consiste na regulação intestinal após a resolução do quadro clínico, visto que há pequena redução na sua duração (ANDRADE *et al.*, 2017). Ademais, antidiarreicos, como a loperamida, cujo efeito promove a redução da motilidade intestinal devem ser evitados, sendo que, em quadros de diarreia acompanhada de muco e sangue e de temperatura febril, o uso da loperamida é contraindicado (ANDRADE *et al.*, 2017). Subsalicilatos de bismuto podem ser utilizados para controlar a frequência das evacuações durante crises de gastroenterite leve a moderada (RIDDLE *et al.*, 2016). Difenoxilato, apesar de diminuir a motilidade, contém efeitos opíáceos centrais e a atropina em sua composição, além de não ter eficácia antidiarreica, gera reações adversas desagradáveis (RIDDLE *et al.*, 2016).

Dentre as medicações sintomáticas de uso no pronto socorro, estão os antieméticos ondasetrona (4 a 8 mg, sublingual ou endovenoso), dimenidrato + B6 (30/50 mg, endovenoso) e metoclopramida (10 mg, endovenoso) e os analgésicos dipirona (40 gotas/1 g, via oral) e paracetamol (750 mg, via oral) (ANDRADE *et al.*, 2017). Já dentre as medicações para alta estão os ATBs ciprofloxacino (500 mg de 12/12h durante 5 dias, via oral) e sulfametoxazol + trimetoprina (800/160 mg de 12/12h durante 5 dias, via oral), o probiótico *Saccharomyces Boulardi* (400 mg de 8/8h durante 5 dias, via oral) e as medicações sintomáticas dimenidrinato + B6 (30/50 mg de 6/6h se necessário, via oral) e ondasetrona (8 mg de 8/8h se necessário, sublingual) (ANDRADE *et al.*, 2017).

O uso de soluções de reidratação oral é eficaz para a reidratação na gastroenterite aguda pediátrica, especialmente para crianças com pouca ou nenhuma desidratação, enquanto as crianças com desidratação moderada devem receber reidratação endovenosa (SHREYA *et al.*, 2024). Em um indivíduo de 70 kg com intensidade diarreica de moderada à severa, o volume de fluídos necessários para a reidratação é, em média, 3,5 litros em 24h (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2021).

CONCLUSÃO

A fisiopatologia apresenta-se através de mecanismos específicos de cada agente. Vírus como Rotavírus causam desregulação de fluídos e eletrólitos por interromper a síntese proteica e aumentar a permeabilidade celular, além de secretar enterotoxinas. Já bactérias podem causar quadros por ingestão de toxinas pré-formadas, produção de toxinas no intestino ou invasão da parede intestinal, levando a diarreia



aquosa, sanguinolenta ou inflamação com formação de pseudomembranas, como no caso do *Clostridioides difficile*.

O diagnóstico se mostrou principalmente clínico, com exames complementares reservados para casos específicos de maior gravidade ou atípicos. A avaliação dos sintomas e, em alguns casos, exames direcionados auxiliam na identificação da necessidade de investigação

etiológica. Já o tratamento é focado na hidratação (oral ou venosa), alívio dos sintomas com medicação e, em casos selecionados com critérios de gravidade ou suspeita bacteriana, uso de antibióticos. Probióticos podem auxiliar na recuperação da flora intestinal. Antidiarreicos que diminuem a motilidade geralmente são evitados.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, S.M. *et al.* Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 14, p. 725–730, 2014. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4.
- ALEXANDRAKI, I. *et al.* Acute viral gastroenteritis in adults. UpToDate, 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-gastroenteritis-in-adults>. Acesso em: 20 mar. 2025.
- ANDRADE, L.C.V. *et al.* Protocolo assistencial: pronto socorro – gastroenterocolite aguda. São Paulo: Hospital do Coração (HCor), 2017. Disponível em: <https://www.hcor.com.br>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- FLECKENSTEIN, J.M. *et al.* Acute bacterial gastroenteritis. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 50, p. 283–304, 2021. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.002.
- FLYNN, T.G. *et al.* Viral gastroenteritis. *The Lancet*, v. 403, p. 1, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02037-8.
- GRAVES, N.S. Acute gastroenteritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 40, p. 727–741, 2013. DOI: 10.1016/j.pop.2013.05.006.
- HELLYSAZ, A. *et al.* Viral gastroenteritis: sickness symptoms and behavioral responses. *mBio*, v. 14, p. 1, 2023. DOI: 10.1128/mbio.03567-22.
- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Gastroenterocolite aguda em adultos: guia do episódio de cuidado. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Pathways/Protocolo-Gerenciado-de%20-SepseeChoque-Septico-paraoDiagnosticoeTratamento.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2025.
- LAMONT, J.T. *et al.* Clostridioides difficile infection in adults: epidemiology, microbiology, and pathophysiology. UpToDate, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/2696/print>. Acesso em: 18 mar. 2025.
- OLIVEIRA, R.M.S. *et al.* Panorama das internações por gastroenterite aguda: um perfil epidemiológico no contexto brasileiro. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 3, p. 51–57, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n4p79-89.
- O'RYAN, M.G. Norovirus. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/2710/print>. Acesso em: 29 mar. 2025.
- RIDDLE, M.S. *et al.* ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 111, p. 602–622, 2016. DOI: 10.1038/ajg.2016.126.
- SHREYA, V. *et al.* A review on management of acute gastroenteritis and the role of antibiotics. *Prensa Médica Argentina*, v. 110, n. 6, p. 343–350, 2024. DOI: 10.47275/0032-745X-419.
- SILVA, A. *et al.* Os diferentes quadros de gastroenterites virais e bacterianas: uma revisão de literatura. *Revista Tópicos*, 2023. DOI: 10.5281/zenodo.14025246.
- TAM, C.C. *et al.* The burden of norovirus gastroenteritis: an important foodborne and healthcare-related infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 1, p. 24–31, 2021. DOI: 10.1111/1469-0691.12722.
- ZOLLNER-SCHWETZ, I. & KRAUSE, R. Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 21, n. 8, p. 744–749, 2015. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.03.002



Capítulo 16

ABORDAGEM DA LITÍASE BILIAR E DAS SÍNDROMES COLESTÁTICAS

JOÃO PEDRO DA LUZ MARTINS NEIVA¹
MARIANA LIMA MUNIZ¹
GUILHERME RIBEIRO DE MORAES¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
YASMIM LUCENA DE MATOS EVANGELISTA¹
PAULO VICTOR DA LUZ MARTINS NEIVA¹
ISABELLE LIMA MENDES²
PATRÍCIA ROSANE LEITE DE FIGUEIREDO GOMES³

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Geriatra.

³Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médica Endocrinologista.

Palavras-Chave: Colelitíase; Coledocolitíase; Colestase.

INTRODUÇÃO

A litíase biliar refere-se à formação de cálculos na vesícula biliar e/ou nos ductos biliares. Tal patologia e suas complicações são um problema clínico comum, sua apresentação clínica varia entre assintomática e crises recorrentes de dor biliar e exigem tratamento eletivo ou emergencial (CIANCI & RESTINI, 2021).

Colelitíase refere-se a uma condição na qual existem depósitos endurecidos dentro da vesícula biliar. Entre outras doenças gastrointestinais, a colelitíase está associada ao maior número de internações hospitalares. No geral, cerca de 20% dos indivíduos afetados podem apresentar sintomas específicos, como dor biliar e colecistite aguda, e 1% a 2% deles podem apresentar complicações maiores. Os sintomas e as complicações maiores, na maioria dos casos, ocorrem devido à migração de cálculos biliares para o ducto colédoco condição conhecida como coledocolitíase, e essa situação pode causar obstrução do fluxo biliar no intestino delgado, resultando em dor, icterícia e, às vezes, colangite (AKMAL *et al.*, 2022; CIANCI & RESTINI, 2021).

Se os sintomas geralmente estão presentes nos casos em que há o envolvimento dos ductos biliares, a colelitíase é frequentemente diagnosticada em conjunto com a coledocolitíase. Pesquisas conduzidas por Prasson *et al.* (2016) mostraram que o desenvolvimento de coledocolitíase ocorre em aproximadamente 3 a 10% dos casos de colelitíase. Memba *et al.* (2019) especificaram que, geralmente, a coledocolitíase é diagnosticada involuntariamente em exames de rotina e exames radiológicos pré-cirúrgicos, com incidência de até 5 a 33%. (AKMAL *et al.*, 2022).

O tratamento da colelitíase associada à coledocolitíase ainda é um tópico de discussão. A

opção mais aceita para este caso é a cirurgia. A colecistectomia laparoscópica é considerada o padrão-ouro no tratamento da colelitíase sintomática. Em contraste, a melhor escolha de tratamento para a coledocolitíase ainda não foi definida. Diversas opções estão disponíveis, sejam elas realizadas em combinação ou de forma gradual (AKMAL *et al.*, 2022).

Os cálculos biliares têm uma prevalência de 10%-15% em populações adultas caucasianas e em nativos americanos pode chegar a até 70%; ao contrário, as populações asiáticas têm uma prevalência muito baixa. Os fatores de risco associados à formação mais frequente de cálculos de colesterol são sexo feminino, idade superior a 40 anos, obesidade e perda rápida de peso. A presença de cálculos biliares, como já citado anteriormente, permanece assintomática em mais de 80% dos casos, sem quaisquer complicações (CIANCI & RESTINI, 2021).

Diante desse contexto, o presente estudo objetiva abordar a litíase biliar de maneira diversa e abrangente, discutindo seus aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnósticos e terapêuticos.

MÉTODO

A confecção deste trabalho tem como base uma pesquisa de revisão de literatura por meio de publicações científicas na plataforma *Public Medline* (PubMed), tendo como recorte temporal 2016 a 2025.

Para efetuar a busca no banco de dados foi utilizado o seguinte arranjo de palavras-chaves e expressões booleanas: “Colelitíase” AND “Coledocolitíase” OR “Colestase”. Os critérios de inclusão foram: 1) acesso total ao artigo de forma gratuita; 2) artigos que tratem da temática em questão. Não houve restrição de idiomas na busca. Critérios de exclusão: artigos que

não possuam relação precisa com a temática; artigos sem resultados conclusivos.

Cada artigo do banco de dados foi analisado completamente, sendo suas informações organizadas em uma planilha incluindo: ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal em que foi veiculado. A compilação dos dados ocorreu no software *Microsoft Office Word*, e as informações foram submetidas a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi conduzido por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, e o resultado dessa análise foi apresentado de maneira dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A formação dos cálculos biliares envolve mecanismos metabólicos complexos que se relacionam com diversos fatores de risco associados, incluindo idade, sexo, carga genética, comorbidades, prática de atividades físicas e dietas litogênicas. Esses fatores variam quando se trata de litíase biliar em crianças (ZDANOWICZ *et al.*, 2022). Outros fatores de risco que se destacam compreendem a presença de síndrome metabólica, resistência à insulina, diabetes mellitus, obesidade visceral, pacientes com nutrição intravenosa por longos períodos e idade avançada. A formação dos cálculos ocorre predominantemente na vesícula biliar, como resultado de concentrações excessivas de colesterol na bile. Com menor frequência, são relatados cálculos formados nos ductos biliares extra-hepáticos (principalmente cálculos marrons) ou intra-hepáticos (cálculos marrons e de colesterol) (DI CIAULA *et al.*, 2018; PORTINCASA *et al.*, 2023).

Os cálculos biliares são classificados em dois tipos principais: cálculos de colesterol e

cálculos pigmentares. Os cálculos de colesterol são mais comumente encontrados em populações ocidentais, enquanto os pigmentados predominam em populações asiáticas (HJALTADOTTIR *et al.*, 2020). Os elementos que compõem a bile são ácidos biliares, fosfolipídios, colesterol e água. Alterações nessa composição, especialmente nos níveis de colesterol, podem levar à formação de cálculos. Os cálculos pigmentares são subdivididos em pretos e marrons, sendo sua origem associada ao metabolismo anormal da bilirrubina. Os pigmentares pretos estão geralmente relacionados à cirrose hepática e a distúrbios hemolíticos, enquanto os marrons podem se originar em toda a árvore biliar, sendo mais comumente encontrados nos ductos biliares, devido à obstrução e infecção (KRUPA *et al.*, 2025; PORTINCASA *et al.*, 2023).

A formação dos cálculos de colesterol tem como elementos principais: colesterol, lecitina fosfolipídica e pequenas quantidades de bilirrubinato de cálcio. Já os pigmentares possuem como principal componente o bilirrubinato de cálcio (HJALTADOTTIR *et al.*, 2020). Os cálculos de colesterol geralmente resultam de cinco defeitos primários em seu metabolismo: a hipersecreção hepática de colesterol, que constitui a principal causa, além de fatores genéticos, motilidade prejudicada da vesícula biliar, fatores intestinais relacionados à absorção de colesterol e mudanças rápidas na fase do colesterol biliar. Esses fatores estão envolvidos na precipitação de cristais de colesterol na vesícula biliar, além de outros fatores de risco que contribuem para a formação dessas pedras (DI CIAULA *et al.*, 2018).

A hipersecreção hepática de colesterol contribui para a supersaturação da bile, desequilibrando sua composição e predispondo a solidi-

ficação do colesterol. Esse processo forma cristais por meio de mecanismos complexos e multifatoriais, o que torna difícil o tratamento da colelitíase (PAK & LINDSETH, 2016). Fatores como a hereditariedade podem estar relacionados à litíase biliar, bem como a resistência à insulina, que promove a formação de colesterol por estimular a atividade enzimática da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, além de ativar os genes *ABCG5* e *ABCG8*, que estão diretamente envolvidos na secreção de colesterol. O estrogênio, por sua vez, aumenta a síntese de colesterol por meio do estímulo do receptor de estrogênio α (*ER α*) e do receptor acoplado à proteína G 30 (*GPR30*). Esses mecanismos contribuem para a supersaturação da bile, o que predispõe à formação de cálculos biliares, sendo essa condição mais frequente em mulheres do que em homens (DI CIAULA *et al.*, 2018).

Por meio da absorção desregulada de colesterol e do aumento de sua secreção na bile, associados a dietas ricas em colesterol e à redução na produção de ácidos biliares, ocorre a supersaturação biliar de colesterol. Essa reabsorção intestinal depende de transportadores como o *NPC1L1*, cuja inibição reduz o risco de formação de cálculos. Outros fatores intestinais também influenciam no surgimento da colelitíase, como a microbiota intestinal, que pode modular o metabolismo dos ácidos biliares de acordo com os tipos de microrganismos presentes, e a motilidade intestinal, cuja lentificação favorece uma maior absorção de colesterol e reabsorção de ácidos biliares (DI CIAULA *et al.*, 2018; PORTINCASA *et al.*, 2023).

Os receptores FXR e LXR, expressos principalmente no intestino e no fígado, são responsáveis por regular o metabolismo dos ácidos biliares e do colesterol, atuando como sensores por meio da regulação positiva dos genes

ABCG5 e *ABCG8* hepáticos. A resistência à insulina, por sua vez, atua reduzindo a atividade dos FXR, favorecendo o desequilíbrio do metabolismo biliar e a formação de cálculos biliares (DI CIAULA *et al.*, 2018). Nesse contexto, indivíduos com sobrepeso ou entre os variados tipos de obesidade têm maior predisposição a formar cálculos biliares. Esse risco está associado ao aumento da produção de colesterol hepática e à maior secreção desse composto na bile. Além disso, outros fatores metabólicos, como altos níveis de triglicerídeos, presença de diabetes, síndrome metabólica e baixos níveis de colesterol HDL, também atuam como fatores de risco para a litogênese biliar (HJALTADOTTIR *et al.*, 2020).

Os principais genes envolvidos na predisposição à formação de cálculos biliares são os genes *LITH*. Esses genes foram identificados em roedores e estão relacionados aos processos de formação, transporte e metabolismo do colesterol e dos ácidos biliares. São descritas versões humanas desses genes, como *ABCG5* e *ABCG8*, que estão associados à formação de cálculos biliares, assim como polimorfismos em diversos outros alelos e genes (DI CIAULA *et al.*, 2018). Nesse viés, é válido destacar diversos fatores genéticos estão envolvidos na predisposição à formação de cálculos biliares, e a expressão desses fatores pode ser influenciada pelo conjunto de reações metabólicas do indivíduo, bem como por fatores ambientais e pelo estilo de vida adotado (PAK & LINDSETH, 2016).

Diversos fatores podem estar associados à dismotilidade da vesícula biliar, uma condição envolvida na litíase biliar, na qual há tempo suficiente para a nucleação do colesterol e formação dos cálculos (HJALTADOTTIR *et al.*, 2020). Nesse contexto, após o consumo de ali-

mentos e a absorção da gordura presente na dieta pelos enterócitos intestinais, ocorre a liberação da colecistocinina (CCK), por meio da sinalização pelo receptor CCK-1. Desse modo, a CCK atuará na contração da vesícula biliar, promovendo a ejeção da bile para o duodeno. Após essa liberação, os ácidos biliares inibem a produção adicional de CCK. No entanto, o excesso de colesterol na vesícula desregula os mecanismos envolvidos nesse processo, isso enrijece a musculatura lisa da vesícula biliar e prejudica sua motilidade (PORTINCASA *et al.*, 2023). Outros fatores também podem estar associados a essa disfunção, como inflamações nesse órgão e aumento dos níveis séricos de progesterona (DI CIAULA *et al.*, 2018;2018).

As transições rápidas de fase do colesterol biliar representam outro fator que contribui para a formação dos cálculos biliares. Nessa condição, quando a bile está supersaturada, o colesterol solúvel presente se transforma rapidamente em cristais, pois as alterações na composição da bile desequilibram a solubilidade do colesterol, que é regulada de maneira gradual em condições normais. Cálculos de colesterol cristalizam-se mais rapidamente do que os de pigmento, tanto em pessoas saudáveis quanto em indivíduos que já possuem cálculos formados. Alguns fatores atuam de forma contribuinte nesse processo de formação dos cálculos de colesterol, como as mucinas e agentes pró-nucleantes (HJALTADOTTIR *et al.*, 2020; PORTINCASA *et al.*, 2023)

Por fim, é importante destacar que existem diversos fatores de risco associados à colelitíase. Como mencionado anteriormente neste capítulo, as mulheres apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de cálculos biliares, assim como populações que possuem maiores predisposições, o que indica a influência de fa-

tores genéticos. Além desses, destacam-se dietas litogênicas, sobrepeso, obesidade, diabetes, síndrome metabólica, resistência à insulina, uso prolongado de nutrição parenteral e idade avançada. Esses elementos, em conjunto ou isoladamente, contribuem para diversas alterações metabólicas complexas que favorecem a formação de cálculos biliares.

Manifestações clínicas

A litíase biliar é definida como a presença de cálculo biliar dentro da árvore que conecta a vesícula biliar ao duodeno. A presença desses conglomerados sólidos formados majoritariamente de cristais de colesterol monoidrato, mucina, bilirrubina e cálcio, no interior dessas estruturas são patológicos e se denominam como coledocopatias, as quais geram inúmeras repercussões à qualidade de vida dos pacientes (PAVLIDIS & PAVLIDIS, 2023; JORDÃO *et al.*, 2025).

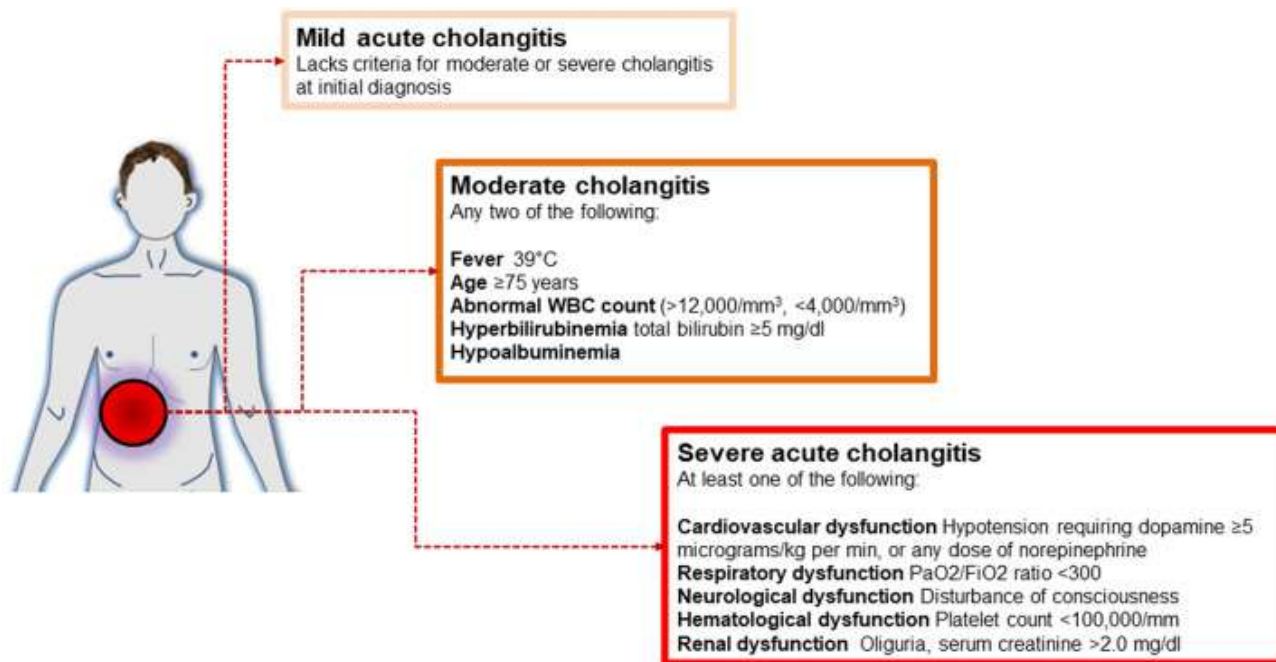
As principais doenças abordadas neste capítulo são causadas primariamente pelo cálculo biliar, como a Colelitíase e a Colecistite, enquanto outras são secundárias à formação do cálculo, a exemplo da Coledocolitíase, Colangite (observe a **Figura 16.1** que apresenta a classificação de gravidade da doença) e Pancreatite Biliar. Nesse sentido, a maior parte dessas enfermidades coexistem em um mesmo paciente, dependendo principalmente do fator temporal para a definição do grau da Síndrome Colestática. É válido pontuar que, embora a maior parte dos pacientes apresentem uma clínica de amplo espectro, alguns podem ser assintomáticos e a litíase biliar corresponder apenas a um achado incidental de exames de imagem, como o USG abdominal (PAVLIDIS & PAVLIDIS, 2023; JORDÃO *et al.*, 2025).

A Colelitíase corresponde a formação do cálculo na árvore biliar, seja na vesícula ou no ducto cístico. A condição costuma cursar com

dor abdominal, náuseas, vômitos e icterícia obstrutiva, a qual pode complicar em Colecistite e/ou Coledocolitíase, resultando na apresentação de Abdome Agudo Inflamatório Cirúrgico. A Colelitíase é epidêmica e está intimamente relacionada à Síndrome Metabólica

por diminuição da motilidade biliar, aumento da secreção da bile e da saturação nesses pacientes (PAVLIDIS & PAVLIDIS, 2023; PORTINCASA *et al.*, 2023; JORDÃO *et al.*, 2025).

Figura 16.1 Classificação do Grau da Colangite por critérios clínico-laboratoriais



Fonte: PORTINCASA *et al* (2023).

Os cálculos são formados principalmente por colesterol, embora em alguns casos esses possam ser oriundos da degradação excessiva da hemoglobina nos quadros de Anemia Hemolítica Crônica. A característica clínica marcante da Colelitíase é a dor em cólica - *chamada também de cólica biliar* - em abdome superior que piora ao se alimentar e é acompanhada por náuseas e vômitos alimentares ou mucosos. A literatura retrata também que alguns pacientes apresentam outros sinais e sintomas inespecíficos, a exemplo da dispepsia, diarreia e perda de peso, sendo menos frequente nas apresentações agudas da doença (PORTINCASA *et al.*, 2023).

O aumento da bilirrubina também é um achado importante nesses pacientes acometi-

dos, com aumento da bilirrubina direta e pigmentação amarelo-esverdeada cutâneo-mucosa e nas escleróticas. A Colecistite é uma complicação da Colelitíase, pela translocação bacteriana, produzindo infecção e, por conseguinte, inflamação na parede dos ductos biliares e/ou da própria vesícula. Dessa forma, além da apresentação anteriormente descrita, os pacientes com Colecistite apresentam febre e leucocitose (PORTINCASA *et al.*, 2023; RIBEIRO *et al.*, 2024).

A cólica biliar corresponde ao sintoma mais comum dessas doenças, sendo citado como ataques episódicos de dor intensa em quadrante superior direito, com intensidade de 5 a 9-10 na Escala Visual Numérica (EVN), com duração de 15 a 30 minutos, que irradia para o dorso ou

ombro direito e ângulo da clavícula (dermatômos T8 e T9). É uma dor do tipo visceral que se inicia quando o cálculo fica impactado seja no ducto cístico, colédoco ou ampola de Vater e impulsionada pela distensão e contratilidade da vesícula biliar, sendo agravada após a alimentação (cerca de 2 horas após surge a dor importante). A presença de náuseas e vômitos está ligada à ativação do reflexo neurosensorial, levando também a quadros de diaforese que não melhora ao evacuar (PORTINCASA *et al.*, 2023).

Os autores destacam que a queixa de cólica biliar, pode acompanhar queixas inespecíficas, as quais não devem ser ignoradas e carecem de investigação adicional pela possibilidade de ser outro diagnóstico diferencial ou até mesmo da sobreposição deles. A dor no peito ou retroesternal é mencionada em 10% das histórias,

acompanhada de azia, regurgitação, distensão abdominal, saciedade precoce e plenitude pós-prandial (PORTINCASA *et al.*, 2023).

A dor visceral é extremamente importante na avaliação da gravidade do paciente e início do raciocínio clínico para direcionar a doença biliar presente. Cerca de 80% dos pacientes relatam que melhoram o quadro algico ao caminhar, fato que explica a postura agitada ao leito. Os autores destacam que dor persistente por mais de 5 horas de forma ininterrupta sugere quadros de maior gravidade, como a Colecistite Aguda, com necessidade de abordagem cirúrgica rápida e direcionada. A **Tabela 16.1** apresenta uma síntese das principais manifestações e complicações das doenças oriundas do surgimento e obstrução do canal biliar por cálculos (Colelitíase) (AKMAL *et al.*, 2022; PORTINCASA *et al.*, 2023).

Tabela 16.1 Principais doenças digestivas causadas por cálculos na árvore biliar

Diagnóstico Nosológico	Manifestações Clínicas	Complicações
Colecistite Aguda	Sinal de Murphy positivo; Dor em quadrante superior direito e epigástrico; presença de febre, leucocitose e hiperbilirrubinemia.	20% faz empiema por <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> e <i>Pseudomonas</i> ; Pode gangrenar, perfurar, resultar em abscesso pericolecístico e causar peritonite.
Coledocolitíase	Sinal de Courvoisier positivo; Obstrução de ducto colédoco, dor intensa e persistente, afebril.	Colangite Aguda; Pancreatite Biliar Aguda
Colangite Aguda	Pode ter causas diversas (cálculos, estenose biliar, malignidade); Costuma apresentar febre, dor abdominal intensa e icterícia (Tríade de Charcot).	Complica com choque séptico; Pêntade de Reynolds (Hipotensão, confusão mental e Tríade de Charcot).
Pancreatite Biliar Aguda	Principal causa de pancreatite (35-40%); Dor em epigástrico médio e quadrante superior direito, irradia em faixa (barra), faz posição antálgica (genupeitoral); Pode apresentar náuseas, vômitos e agitação.	Pancreatite necrosante; Sepses.

Fonte: adaptado de PORTINCASA *et al* (2023).

Diagnóstico

O diagnóstico de colelitíase isolada é baseado na observação clínica de seus sinais e sintomas característicos e pela realização de exames de imagem para fins de confirmação, sendo a ultrassonografia abdominal o teste de escolha em suspeita de doenças relacionadas às vias biliares. A USG abdominal apresenta alto nível de sensibilidade e especificidade próxima de 100%, possibilitando a visualização integral da vesícula, identificando, assim, a presença de cálculos biliares no órgão (AKMAL *et al.*, 2022; MCNICCOL *et al.*, 2023).

Já para o diagnóstico de pacientes com suspeita de coledocolitíase, além da análise da história clínica e da visualização por imagem, é importante realizar testes de função hepática do paciente, tais como bilirrubina total, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, sendo a fração direta de bilirrubina e a bilirrubina total, com valores maiores que 3 mg/dl a 4 mg/dl, os principais quesitos para a coledocolitíase. Embora possam ser úteis para diagnóstico de coledocolitíase ou até de complicações dela, como a colangite aguda e a pancreatite biliar aguda, valores elevados de função hepática não são conclusivos, tendo em vista a diversidade de possíveis causas (CIANCI & RESTINI, 2021; MCNICCOL *et al.*, 2023).

Apesar de ser a primeira escolha de exame de imagem, por ser acessível e não invasivo, para condições envolvidas às vias biliares, a ultrassonografia apresenta baixa sensibilidade para detecção de cálculos no ducto colédoco, visto que suas características morfológicas podem dificultar a observação visual. Além disso, gases presentes no duodeno podem ocultar os cálculos localizados na porção distal do ducto. Por essas razões, a análise de sinais indiretos, como a dilatação do ducto, entre 5mm a 11mm,

e a quantidade e a morfologia de cálculos na vesícula, podem ser úteis para o diagnóstico (CIANCI & RESTINI, 2021).

Outro exame diagnóstico é a tomografia computadorizada (TC), sendo utilizada, sobretudo, em situações de emergência, sendo útil também para detectar cálculos distais não observados na USG. Entretanto, apesar de ser rápida, não é a primeira escolha diagnóstica de coledocolitíase, visto que, além da exposição à radiação, a sensibilidade do teste é afetada pela dificuldade de diferenciar uma parcela dos cálculos com a bile em razão da semelhança de densidade. Como alternativa, há a colangiografia por TC, apresentando uma maior sensibilidade, porém custo mais elevado (CIANCI & RESTINI, 2021).

Em casos negativos por USG, porém com história e exames positivos, indica-se a realização da colangiografia por ressonância magnética (CRM), principal exame não invasivo para diagnóstico de coledocolitíase, apresentando altos níveis de sensibilidade e de especificidade, além de não necessitar o uso de contraste ou de anestesia. Apesar desses benefícios, tem um custo expressivo em relação aos exames citados anteriormente, sendo mais comum em hospitais de alta complexidade, e possui apenas utilidade diagnóstica, ou seja, faz-se necessário realizar procedimentos em conjunto (CIANCI & RESTINI, 2021; MCNICCOL *et al.*, 2023).

Outro método diagnóstico é a Ultrassonografia Endoscópica (USE), que consiste em introduzir uma sonda ultrassonográfica, com um endoscópio, no intestino do paciente, especificamente no duodeno. Livre de radiação e sem interferência pelos gases intestinais, a USE é um teste muito eficaz para o diagnóstico, porém apresenta alto custo e não é o teste preferencial

para pacientes que já realizaram alguma cirurgia gástrica (AKMAL *et al.*, 2022; CIANCI & RESTINI, 2021).

Além da utilidade diagnóstica, a Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica também é utilizada como tratamento da coledocolitíase e de condições relacionadas. Em razão de sua invasividade, visto que consiste na inserção de contraste nos ductos biliares e pancreáticos por meio de um cateter no duodeno, é um exame que apresenta grau considerado de complicações, como a pancreatite, sendo indicado, assim, para pacientes com altas chances de coledocolitíase seguidas de colelitíase. Já em casos com baixas ou moderadas probabilidades, recomenda-se realizar CRM ou USE para diagnóstico (AKMAL *et al.*, 2022; CIANCI & RESTINI, 2021).

Tratamento

O tratamento da litíase biliar depende de diversos fatores, tais como a presença de sintomas, a localização dos cálculos e o estado clínico do paciente. Nas situações em que os cálculos estão restritos à vesícula biliar e não provocam sintomas, o manejo conservador é geralmente o mais indicado, consistindo no acompanhamento da evolução clínica (ALVES *et al.*, 2023).

Nos casos de colelitíase sintomática, a colecistectomia laparoscópica é considerada o padrão-ouro para o tratamento, por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, realizado por meio de cirurgia por vídeo, que oferece vantagens como menor tempo de recuperação, menos dor e riscos reduzidos, quando comparado à cirurgia aberta. No entanto, apesar de a laparoscopia ser a via preferencial, em determinadas situações pode haver necessidade de conversão para cirurgia aberta. As causas mais frequentes para essa mudança de abordagem são

as aderências peritoneais extensas e a inflamação intensa da vesícula biliar (WARCHAŁOWSKI *et al.*, 2021).

Todavia, quando os cálculos migram para o ducto colédoco ou para o ducto biliar comum, configurando a coledocolitíase, o tratamento torna-se mais complexo e requer avaliação multidisciplinar. O procedimento cirúrgico indicado para esses casos pode ser conduzido de duas maneiras: em duas etapas ou em etapa única, dependendo das condições clínicas do paciente. Na abordagem em duas etapas, o tratamento inicia com a realização de uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), procedimento que permite visualizar os ductos biliares e pancreáticos e tratar possíveis obstruções, como cálculos ou estenoses. Após essa fase, realiza-se a colecistectomia laparoscópica para remover a vesícula biliar. Alternativamente, a cirurgia pode ser realizada primeiro, com a remoção da vesícula, seguida pela CPRE para explorar e tratar os ductos. Por outro lado, a abordagem em etapa única combina a colecistectomia laparoscópica com a exploração do ducto biliar comum por laparoscopia, que permite verificar e tratar diretamente qualquer obstrução no ducto biliar. Outra opção é a técnica rendezvous, que envolve a realização da CPRE intraoperatória durante a colecistectomia, possibilitando uma solução simultânea e menos invasiva para problemas nos ductos biliares (CIANCI & RESTINI, 2021).

No entanto, quando a intervenção cirúrgica não é uma opção, seja por contraindicações clínicas ou pelo alto risco associado ao procedimento, podem ser consideradas alternativas farmacológicas como forma de tratamento, tal como o uso oral do ácido ursodesoxicólico, que atua como solvente na dissolução dos cálculos biliares (AKMAL *et al.*, 2022). Outra alternativa não invasiva é a litotripsia extracorpórea

por ondas de choque, que pode ser empregada com o objetivo de fragmentar os cálculos em porções menores, facilitando sua eliminação espontânea pelo organismo ou possibilitando sua posterior dissolução com o uso do ácido urso-desoxicólico. Apesar de sua aplicabilidade, essa técnica não é isenta de riscos, uma vez que as partículas resultantes da fragmentação podem se reagrupar, favorecendo a recorrência dos cálculos (WU *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

À luz das discussões apresentadas, é possível conceituar o que são os cálculos biliares, sua etiologia e os fatores que a favorecem (genéticos, dietéticos, sexo, idade, prática de atividade físicas e comorbidades) ocorrendo assim quadros de Colelitíase, bem como as complicações

que podem ser geradas pelo deslocamento dos cálculos ou por infecções secundárias, como: Coledocolitíase, Colecistite Aguda, Colangite Aguda e Pancreatite Biliar Aguda.

Além disso, todo esse quadro abrangente de fatores contribui para ocorrência de diferentes manifestações clínicas, e que, consequentemente, diferentes métodos diagnósticos sejam possíveis, dentre eles a parte clínica e o uso de exames de imagem, sendo a USG abdominal o método de escolha, apesar de suas limitações. Nesse contexto, há também meios diferenciados de tratamento, como observação e acompanhamento, cirurgias e farmacoterapia, sendo as vias cirúrgicas mais efetivas e indicadas na maioria dos casos, em detrimento das vias medicamentosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKMAL, A.M. *et al.* Management of Cholelithiasis with Concomitant Choledocholithiasis. *Acta Medica Indonesiana*, v. 54, n. 1, p. 151-157, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398838/>.
- ALVES, J.R. *et al.* Colelitíase assintomática: expectante ou colecistectomia? Revisão sistemática. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 36, e1747, 2023. DOI: 10.1590/0102-672020230029e1747.
- CIANCI, P. & RESTINI, E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 28, p. 4536-54, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4536>.
- DI CIAULA, A. *et al.* Uma atualização sobre a patogênese da doença do cálculo biliar do colesterol. *Current Opinion in Gastroenterology*, [S.l.], v. 34, n. 2, p. 71-80, 2018. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000423.
- HJALTADOTTIR, K. *et al.* Gallstones – review. *Laeknabladid*, [S.l.], v. 106, n. 10, p. 464-472, 2020. DOI: 10.17992/ibl.2020.10.602.
- JORDÃO, K.S.L.U. *et al.* Pediatric cholelithiasis and factors associated with cholecystectomy. *Arquivos of Gastroenterology*, v. 17, p. 62:e24048, 2025. DOI: 10.1590/S0004-2803.24612024-048.
- KRUPA, Ł. *et al.* Gallstones in the 21st century. *Polish Archives of Internal Medicine*, [S.l.], v. 135, p. 16937, 2025. DOI: 10.20452/pamw.16937
- PAK, M. & LINSETH, G. Risk factors for cholelithiasis. *Gastroenterology Nursing: The Official Journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 297-309, 2016. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000235.
- PAVLIDIS, E.T. & PAVLIDIS, T.E. Current management of concomitant cholelithiasis and common bile duct stones. *World Journal Gastrointestinal Surgery*, v. 15, n. 2, p.169-176, 2023. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i2.169.
- PORTINCASA, P. *et al.* Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: expecting more from critical care manifestations. *Internal and Emergency Medicine*, v. 18, n. 7, p. 1897-1918, 2023. DOI: 10.1007/s11739-023-03355-z.
- RIBEIRO, M.A. Jr. *et al.* Biliary complications associated with weight loss, cholelithiasis and choledocholithiasis. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology Therapeutics*, v. 15, n. 4, p. 95647, 2023. DOI: 10.4292/wjgpt.v15.i4.95647.
- WARCHAŁOWSKI, Ł. *et al.* The analysis of risk factors in the conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 17, n. 20, art. 7571, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17207571.
- WU, Y. *et al.* Advances in risk factors for recurrence of common bile duct stones. *International Journal of Medical Sciences*, v. 18, n. 4, p. 1067-1074, 2021. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.52974>.
- ZDANOWICZ, K. *et al.* The etiology of cholelithiasis in children and adolescents – a literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, [S.l.], v. 23, n. 21, p. 13376, 2 nov. 2022. DOI: 10.3390/ijms232113376.



Capítulo 17

DISPEPSIA FUNCIONAL: UMA REVISÃO SOBRE FISIOPATOLOGIA, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

ANA LARA DOS SANTOS COLARES¹
ANTÔNIO MOISÉS DE AMORIM¹
MARIA ISABEL SILVA OLIVEIRA¹
VIVIANE GONÇALVES DIAS¹
PATRICK BRAGA GUEDES¹
JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS²
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

²Docente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil. Médico Gastroenterologista

Palavras-Chave: Dispepsia; Funcional; Dor Epigástrica;

doi

10.59290/978-65-6029-259-8.17

INTRODUÇÃO

A Dispepsia Funcional (DF) é uma condição clínica prevalente que afeta um número significativo de indivíduos em todo o mundo, caracterizando-se por sintomas persistentes de desconforto ou dor abdominal superior, sensação de plenitude pós-prandial e distensão abdominal, sem evidências de patologia orgânica subjacente (OSHIMA, 2024).

Esses sintomas frequentemente impactam a qualidade de vida dos pacientes, sendo considerados um dos distúrbios gastrointestinais funcionais mais comuns. Historicamente, a DF foi reconhecida como um diagnóstico clínico vago, mas com o avanço das pesquisas e a introdução dos critérios de Roma, tornou-se uma condição mais claramente definida, com um conjunto específico de critérios diagnósticos que a distinguem de outras patologias do trato gastrointestinal superior (FORD *et al.*, 2020).

A etiologia da DF é multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre distúrbios da motilidade gástrica, hipersensibilidade visceral, inflamação de baixo grau e fatores psicossociais, além de alterações na microbiota intestinal. A motilidade gástrica alterada e a hipersensibilidade visceral são aspectos centrais na fisiopatologia da condição, levando ao desconforto abdominal característico (WAUTERS *et al.*, 2021).

Além disso, estudos recentes têm sugerido que fatores psicossociais, como estresse e ansiedade, desempenham um papel importante na exacerbação dos sintomas (BLACK *et al.*, 2020). A relação entre o intestino e o cérebro também tem sido implicada na patogênese da DF, com a ativação de vias neurais que modulam tanto a percepção da dor quanto a função gástrica (FRANCIS & ZAVALA, 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, a DF é uma das condições mais prevalentes no mundo

ocidental, afetando até 20% da população adulta (FORD *et al.*, 2020).

A prevalência da condição varia de acordo com fatores demográficos, como idade, sexo e comorbidades associadas, com maior prevalência em mulheres e em faixas etárias jovens a médias. A prevalência também pode ser influenciada por fatores socioeconômicos e culturais, variando em diferentes regiões do mundo (MIWA *et al.*, 2022).

O manejo da DF envolve uma abordagem multidisciplinar, com foco no alívio dos sintomas, dado que não há cura definitiva para a condição. O tratamento inclui mudanças no estilo de vida, manejo de fatores psicossociais, uso de medicamentos para alívio dos sintomas e terapias direcionadas para restaurar a motilidade gástrica e reduzir a hipersensibilidade visceral (GABBARD & VIJAYVARGIYA, 2024).

A terapia farmacológica inclui agentes que regulam a motilidade, como procinéticos, bem como antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (BLACK *et al.*, 2022).

Esse capítulo objetiva, portanto, realizar uma revisão dos principais aspectos acerca da fisiopatologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento dessa condição clínica prevalente e desafiadora, com o escopo de contribuir para a divulgação de conhecimentos para profissionais e estudantes da área da saúde, bem como à título de informação para a população geral.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura com base em publicações científicas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed, Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A fim de aprofundar a compreensão

sobre a temática de DF, também foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e outras fontes de literatura cinzenta relevantes.

Na busca nos bancos de dados, foram empregadas as palavras-chave: “dispepsia”, “funcional”, “*dyspepsia*” e “*functional*”, combinadas através das expressões booleanas “AND” e “OR”. A escolha dessas palavras visou ampliar o alcance da pesquisa e capturar artigos que abordam diferentes aspectos da DF.

Os critérios de inclusão adotados foram: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português; (b) artigos completos e disponíveis gratuitamente na íntegra; (c) artigos que abordavam a DF de forma relevante. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos de revisão, comentários, cartas ao editor, estudos que não tratavam do objeto de estudo e aqueles que não cumpriam os critérios de qualidade metodológica.

A análise dos dados foi conduzida por meio de uma abordagem descritiva e quantitativa. Os resultados obtidos foram compilados no *software Microsoft Office Word*, e a análise visou correlacionar os diferentes aspectos da DF com as conclusões encontradas na literatura revisada. Foram priorizados estudos empíricos e observacionais recentes, com foco na atualização do conhecimento sobre os mecanismos patofisiológicos, diagnóstico e tratamento da condição.

Além disso, foi dada ênfase ao uso de literatura cinzenta, quando necessário, como informações provenientes do Ministério da Saúde, de forma a fornecer uma visão mais ampla e atualizada sobre a questão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogenia

A DF é um distúrbio da interação intestino-cérebro que envolve diversos mecanismos fisi-

opatológicos. Embora a etiologia e a fisiopatologia da afecção em pauta não estejam minuciosamente elucidadas, há evidências de que alguns mecanismos estejam relacionados ao quadro. Estes são discutidos abaixo.

De início, destaca-se distúrbios motores gástricos, os quais impactam o tempo de esvaziamento gástrico na DF. O esvaziamento gástrico retardado pode ser encontrado em, em média, 30% dos pacientes com DF, reconhecido como um dos mecanismos subjacentes aos sintomas dispépticos, particularmente na SDPP. Também é descrito que uma parcela dos indivíduos com o quadro pode, entretanto, apresentar esvaziamento gástrico rápido (GABBARD *et al.*, 2024). A motilidade gástrica ou duodenal anormal e a atividade mioelétrica gástrica prejudicada estão presentes em 70 a 80% dos pacientes com DF acompanhada de dor ou desconforto pós-prandial (ANNE *et al.*, 2020).

Ademais, a acomodação gástrica, que normalmente é modulada pela ingestão de alimentos, resposta vasovagal e excitação do nervo nitrgico na parede gástrica, encontra-se prejudicada, relacionando-se com uma distribuição irregular de alimentos no estômago, acúmulo antral de quimo e redução do conteúdo do reservatório proximal, sendo estreitamente correlacionada com os sintomas dispépticos. Normalmente, após a refeição, o fundo gástrico relaxa, todavia, na DF, em até 40% dos casos, o relaxamento do fundo gástrico é dificultado, o que tem sido associado à sensação de saciedade precoce (TALLEY, 2016; GABBARD *et al.*, 2024).

A hipersensibilidade visceral, caracterizada por aumento da sensibilidade às atividades normais das vísceras, sobretudo após estímulos mecânicos e químicos pós-prandiais (lipídios e ácido intraluminal), contribui para a percepção

álgica e desconfortável da DF após o enchimento gástrico induzido por refeição. A hipersensibilidade visceral está intrinsecamente relacionada à gravidade dos sintomas e é influenciada por histórico de abuso físico, sexual e somatização (OSHIMA, 2024; GABBARD *et al.*, 2024).

Há evidências crescentes que a colonização microbiana do intestino delgado está associada à fisiopatologia dos distúrbios da interação intestino-cérebro. Estudos estão sugerindo forte ligação entre a disbiose do microbioma intestinal e a DF. Uma maior carga bacteriana observada em pacientes com DF correlacionou-se negativamente com a diversidade bacteriana e correlacionou-se positivamente com a gravidade dos sintomas gastrointestinais superiores. Nesse sentido, estudos têm associado um aumento significativo de *Streptococcus* e redução de *Prevotella*, *Veillonella* e *Actinomyces* em pacientes com DF, quando comparados com os controles (BROWN *et al.*, 2022).

Além disso, destaca-se, na DF, a existência de inflamação duodenal de baixo grau, incluindo eosinofilia intramucosa e densidade elevada de mastócitos no duodeno. Embora a inflamação de baixo grau possa ser consequência da disbiose microbiana, a inflamação pode desempenhar um papel fundamental na disfunção sensorial. As células imunológicas podem ser estimuladas após ruptura da mucosa gástrica, levando à ativação do nervo da mucosa e à hipersensibilidade visceral, ou, ainda, a própria degranulação de eosinófilos pode induzir a ruptura da barreira mucosa. Outras alterações imunológicas documentadas na DF incluem aumento de linfócitos intraepiteliais duodenais em um subconjunto de pacientes e aumento de citocinas circulantes TNF- α , IL-1 β e IL-10, em comparação com controles (**Figura 17.1**)

(BROWN *et al.*, 2022). Por fim, convém destacar, ainda, que fatores genéticos relacionados à condição estão em estudo, como polimorfismos do gene da subunidade b3 da proteína G, mas com resultados ainda contraditórios. E os fatores ambientais e psíquicos, como estresse, alergias alimentares, tabagismo, infecções, ansiedade, depressão ou outras doenças psiquiátricas têm correlações bem estabelecidas na DF. (ANNE *et al.*, 2020; KOURIKOU *et al.*, 2015).

Epidemiologia

A prevalência global de DF varia entre 10% e 30%. Os fatores de risco incluem sexo feminino, alto nível socioeconômico, idade avançada, residência em área rural, uso de antiinflamatórios não esteroides e casamento. O tabagismo tem fraca associação com a DF, enquanto o consumo de café e álcool não apresenta associação conhecida com ela (GABBARD *et al.*, 2024).

Tem-se, ainda, como outros fatores de risco: comorbidade psicológica, gastroenterite aguda e infecção por *Helicobacter pylori* (FORD *et al.*, 2020).

A América do Sul é o continente que apresenta maior prevalência, e a Ásia e América do Norte continentes com menor prevalência de DF, sendo maior em países em desenvolvimento. Além disso, a prevalência da condição de forma global tem diminuído nas últimas décadas (LEE *et al.*, 2024).

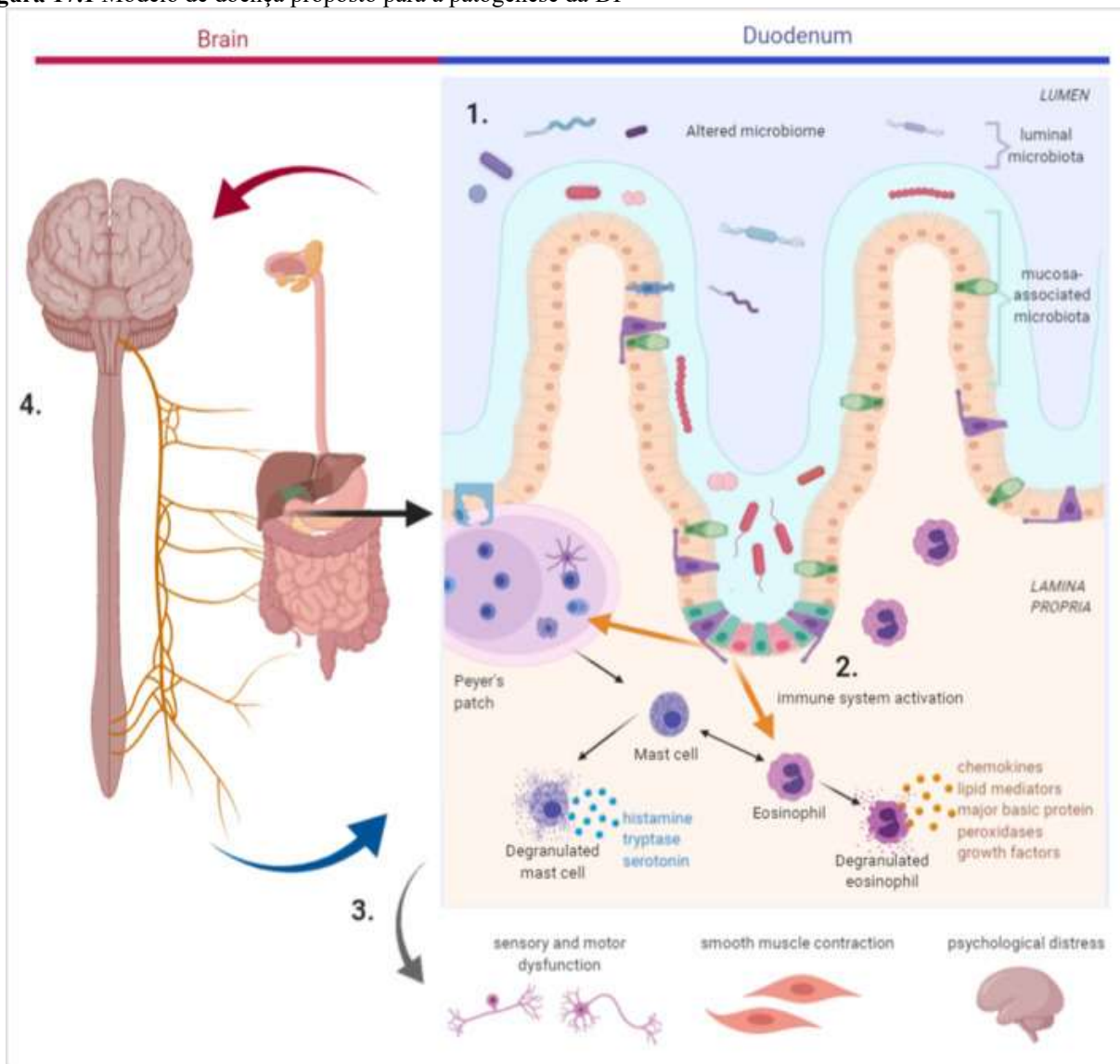
A DF é a causa mais comum de sintomas dispépticos no Ocidente e, cada vez mais, em outras partes do mundo. Aproximadamente 80% dos indivíduos com dispepsia não têm explicação estrutural para seus sintomas, tendo, portanto, DF, e não é incomum que haja sobreposição de DF com a doença do refluxo gastroesofágico e a síndrome do intestino irritável, com alguns estudos estimando que 50% dos pa-

cientes com DF têm doença do refluxo gastroesofágico e 35% têm síndrome do intestino irritable (ANNE *et al.*, 2020).

A DF é dividida em subtipos com características próprias: A Síndrome da Dor Epigástrica e a Síndrome do Desconforto Pós-Prandial. A prevalência descrita na literatura revela que 67% dos dispepticos funcionais têm PDS, 28% EPS e 12% com subtipos PDS/EPS sobrepostos (OSHIMA, 2024).

trica e a Síndrome do Desconforto Pós-Prandial. A prevalência descrita na literatura revela que 67% dos dispepticos funcionais têm PDS, 28% EPS e 12% com subtipos PDS/EPS sobrepostos (OSHIMA, 2024).

Figura 17.1 Modelo de doença proposto para a patogênese da DF



Fonte: BROWN *et al.*, 2022.

Legenda: 1. Apresentação de antígenos à mucosa do intestino delgado, incluindo macromoléculas alimentares ou antígenos microbianos. 2. Ativação de eosinófilos e mastócitos por meio de uma cascata imunológica. 3. Sensibilização nervosa local e ativação imunológica sistêmica, levando à sintomatologia. 4. Manutenção de um estado de inflamação de baixo grau por meio de vias bidirecionais intestino-cérebro e cérebro-intestino. (BROWN *et al.*, 2022)

Manifestações clínicas

Segundo os critérios de Roma IV, amplamente aceitos na prática clínica e em pesquisas, a DF é dividida em dois principais subtipos, que

podem ocorrer isoladamente ou de forma sobreposta, sendo a última a apresentação mais prevalente entre os pacientes (SILVA *et al.*, 2021):

1. Síndrome do Desconforto Pós-Prandial (SDPP):

Caracterizado por sintomas que ocorrem principalmente após as refeições, interferindo de forma significativa na qualidade de vida dos pacientes. As principais manifestações incluem:

- Sensação de saciedade precoce, na qual o paciente sente-se “cheio” ou satisfeito após ingerir quantidades de alimento inferiores ao esperado: o que frequentemente impede o término de uma refeição habitual.
- Plenitude pós-prandial ou empachamento gástrico, sensação incômoda de estômago “pesado” ou “cheio” após a ingestão de uma refeição de tamanho normal.
- Desconforto abdominal superior, que pode incluir uma sensação de pressão ou distensão abdominal localizada na parte superior do abdome.

Tais sintomas são geralmente mais intensos durante o dia, sendo raros durante a noite (Richter, 1991), e estão nitidamente associados ao ato de se alimentar. A SDPP é uma das causas mais comuns de procura por atendimento médico em gastroenterologia (Silva *et al.*, 2021).

2. Síndrome da Dor Epigástrica (SDE):

Caracterizado por sintomas dolorosos, muitas vezes confundidos com doenças orgânicas como úlceras ou refluxo gastroesofágico. As principais características incluem:

- Dor epigástrica, ou seja, dor localizada na parte central superior do abdome, acima do umbigo. Essa dor pode ser descrita como sensação de queimação, pontada, pressão ou peso.
- Queimação epigástrica, muitas vezes referida como azia, embora ocorra na ausência de refluxo gastroesofágico.

- Desconforto abdominal recorrente, que pode não estar diretamente relacionado à alimentação e se apresenta de forma crônica ou episódica.

A intensidade da dor pode variar amplamente, indo de leve a extremamente severa, e sua frequência também é variável — em alguns casos, os sintomas são esporádicos, enquanto em outros, ocorrem diariamente (Silva *et al.*, 2021). Há relatos de dor persistente por mais de 30 minutos, com impacto direto nas atividades cotidianas, levando inclusive à busca por serviços de emergência médica. (Silva *et al.*, 2021).

Sintomas Associados e Manifestações Comuns

Embora se estabeleçam esses dois subtipos distintos, na prática clínica pode ocorrer uma sobreposição de sintomas, e muitos casos relatam manifestações características tanto da SDPP quanto da SDE.

Além dos já citados, os seguintes sintomas são frequentemente observados em pacientes com DF:

- Náuseas, especialmente após as refeições;
- Distensão abdominal (ou “bloating”), acompanhada ou não de inchaço visível;
- Eructações (arrotos frequentes);
- Anorexia, ou perda de apetite;
- Regurgitação, sensação de retorno de alimentos ou líquidos para a boca.

Esses sintomas têm curso crônico e flutuante, com momentos de exacerbação e remissão, sendo frequentemente modulados por fatores emocionais e alimentares.

Diagnóstico

O diagnóstico da DF é realizado, inicialmente, com base na avaliação clínica dos sintomas, sendo imprescindível a exclusão de diagnósticos diferenciais de outras condições clínicas que possam justificar o quadro clínico, tais

como doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastroesofágico, neoplasias esofagogástricas, litíase biliar sintomática, gastroparesia, doença de Crohn, isquemia mesentérica crônica, entre outras (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2022)

O diagnóstico baseia-se na presença de um ou mais dos seguintes sintomas: dor epigástrica, empachamento pós-prandial, pirose ou saciedade precoce, na ausência de doenças estruturais ou bioquímicas que justifiquem o quadro clínico. Esses sintomas devem estar presentes nos últimos três meses, com início há pelo menos seis meses da avaliação diagnóstica (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2022)

A **síndrome da dor epigástrica** é caracterizada pela presença de dor e/ou queimação na região epigástrica, ocorrendo uma ou mais vezes por semana. Já a **síndrome do desconforto pós-prandial** manifesta-se principalmente por empachamento pós-prandial e saciedade precoce, podendo estar associada a náuseas, vômitos (menos frequentes e considerados sintomas atípicos, indicando necessidade de investigação de outras etiologias) e anorexia em, no mínimo, três dias por semana. A distinção entre essas síndromes permite um direcionamento terapêutico mais específico e eficaz (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2022; FUTAGAMI *et al.*, 2018)

Segundo os Critérios de Roma IV, a exclusão de doenças orgânicas deve ser realizada prioritariamente por meio da endoscopia digestiva alta, associada à biópsia gástrica para investigação da **infecção por *Helicobacter pylori***. Esse exame é fundamental para descartar neoplasias, úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico. Em casos nos quais os sintomas persistem por um período entre 6 e 12 meses após a erra-

dicação do *H. pylori*, e na ausência de alterações endoscópicas, o diagnóstico de DF pode ser estabelecido com maior segurança (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2022)

A **saciedade precoce** associada ao **retardo no esvaziamento gástrico** representa um achado clínico relevante. Se os sintomas persistirem após o tratamento inicial, deve-se considerar a realização de exames complementares específicos para a avaliação da motilidade gástrica (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2022)

O exame físico, embora frequentemente subvalorizado, pode fornecer pistas importantes na diferenciação entre dor de origem visceral e dor parietal. Um exemplo é o **sinal de Carnett**, no qual o paciente, em decúbito dorsal, é submetido à palpação do ponto doloroso enquanto eleva a cabeça sem o auxílio dos membros superiores. A intensificação da dor durante o teste sugere origem na parede abdominal (sinal positivo), enquanto a diminuição da dor indica provável origem visceral. Outro achado clínico sugestivo é a reação do paciente durante a palpação abdominal profunda: indivíduos com doenças orgânicas frequentemente mantêm os olhos abertos, antecipando a dor, enquanto pacientes com disfunções funcionais tendem a fechar os olhos, antecipando menor desconforto (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2022)

Desse modo, a DF, condição clínica comum que envolve um conjunto de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal superior, que sejam recorrentes e com tempo mínimo de manifestações estabelecido, especialmente manifestos em região epigástrica, sem que haja uma causa orgânica claramente identificável em exames como endoscopia digestiva alta, ultrassonografia abdominal ou exames laboratoriais,

trata-se, de um **diagnóstico de exclusão**, em que os sintomas persistem apesar da ausência de lesões estruturais detectáveis, sendo crucial ressaltar, mais uma vez, a necessidade de descartar outras doenças orgânicas que cursem com sintomas semelhantes (RICHTER, 1991; THUMSHIRN, 2002).

TRATAMENTO

É fundamental orientar o paciente de forma clara sobre o caráter crônico e benigno de sua condição clínica, destacando de que maneira as opções terapêuticas podem favorecer o alívio dos sintomas. Além disso, é recomendável incentivar práticas higiênico-dietéticas adequadas e, quando necessário, promover alterações no estilo de vida. A construção de uma relação médico-paciente empática também se mostra indispensável no manejo da DF (GISBERT *et al.*, 2012).

O manejo terapêutico deve abranger os fatores biopsicossociais, dando destaque à importância de uma relação sólida entre médico e paciente. É imprescindível reconhecer e validar os sintomas apresentados, esclarecer sua origem funcional e transmitir segurança quanto ao caráter benigno do quadro. Além disso, a participação ativa do paciente na definição do tratamento é essencial. Vale destacar que o estado emocional exerce impacto relevante na evolução da doença (GARCIA, 2003).

O manejo medicamentoso da DF é feito de forma empírica, com uso de anti-secretores, especialmente em pacientes com sintomas semelhantes aos da úlcera péptica, e de fármacos pró-cinéticos em quadros caracterizados por dispepsia do tipo dismotilidade. Nos casos de dispepsia não específica, é possível observar melhora dos sintomas com o uso isolado ou combinado dessas duas classes de medicamentos (TRONCON, 2001).

Mesmo sem apresentarem hiperacidez gástrica, esses pacientes tendem a ser mais sensíveis ao ácido, o que justifica o uso de antissecretores (BALBOA, 2008).

A hipersensibilidade e a depuração do ácido clorídrico são mecanismos que contribuem para os sintomas, e, por isso, medicações como antagonistas dos receptores H₂ (AH₂) e inibidores da bomba de prótons (IBPs) reduzem a liberação de ácido e, conseqüentemente, aliviam os sintomas (CARMONA-SÁNCHEZ *et al.*, 2017).

Estudos e revisões sistemáticas demonstram que tanto os anti-H₂ quanto os IBPs são superiores ao placebo no alívio dos sintomas da DF. Os anti-H₂ mostraram benefício com redução significativa dos sintomas (RR $\approx$ 0,77), embora esse efeito possa estar superestimado. Já os IBPs também apresentaram eficácia (RR = 0,87), especialmente em pacientes com dor epigástrica e sintomas de refluxo. Apesar da ausência de ensaios clínicos comparativos diretos entre as duas classes, as evidências disponíveis indicam eficácia semelhante, sendo os estudos com IBPs metodologicamente mais robustos (GISBERT *et al.*, 2012).

Os IBPs são mais eficazes nos casos de dispepsia do tipo dor epigástrica, sendo menos úteis nos quadros com dismotilidade (XIOL, 2008).

Os procinéticos podem aliviar sintomas da DF, sobretudo plenitude e saciedade precoce. No entanto, sua eficácia é variável, e muitos apresentam efeitos colaterais importantes. Novos fármacos dessa classe, como a acotiamida, têm demonstrado bons resultados e melhor perfil de segurança. A recomendação de seu uso é forte, mas a escolha deve ser individualizada (CARMONA-SÁNCHEZ *et al.*, 2017).

Drogas pró-cinéticas como metoclopramida, cisaprida, bromoprida e domperidona aumentam a contratilidade antral e aceleram o esvaziamento gástrico por meio da estimulação dos receptores serotoninérgicos 5-HT₄. Novos agentes, como agonistas 5-HT₄, antagonistas dos receptores CCKA (loxiglumida) e agonistas opioides (trimebutina e fedotozina), também promovem melhora da motilidade gástrica e da sensibilidade visceral (TRONCON, 2001).

Entretanto, procinéticos não demonstraram eficácia significativa em pacientes com predominância de dor epigástrica (BALBOA, 2008).

Em um estudo prospectivo e transversal com 20 pacientes diagnosticados com DF associada à dismotilidade e/ou refluxo, foram avaliadas a eficácia e a tolerância de dois medicamentos procinéticos: metoclopramida (MCP) e cinitaprida (CTP). Ambos promoveram melhora significativa de sintomas como plenitude epigástrica pós-prandial, flatulência, epigastralgia, pirose, regurgitação ativa e anorexia. A metoclopramida foi mais eficaz no alívio do vômito, enquanto a cinitaprida aumentou significativamente o número de evacuações semanais. A eficácia terapêutica foi semelhante entre os dois medicamentos (60–65% para MCP e 55–60% para CTP), com boa tolerância e poucos efeitos colaterais, além do aumento dos níveis de prolactina dentro da normalidade (F MORA *et al.*, 1993).

A cinitaprida oral demonstrou ser segura e eficaz para melhorar o esvaziamento gástrico e os sintomas clínicos em pacientes com DF do tipo dismotilidade e esvaziamento gástrico levemente a moderadamente retardado (PORTINCASA *et al.*, 2009).

Os procinéticos promovem melhora dos sintomas em 50–60% dos casos, com destaque para domperidona, levosulpirida e cinitaprida (XIOL, 2008).

O uso crônico de procinéticos com ação dopaminérgica deve ser limitado a quatro semanas, devido ao risco de efeitos adversos. Na prática clínica, recomenda-se o uso de IBPs nos casos de dor epigástrica e de procinéticos para sintomas pós-prandiais, sendo comum a associação ou alternância entre essas classes em pacientes refratários, apesar da ausência de evidências diretas que comprovem superioridade dessa abordagem (GISBERT *et al.*, 2012).

Antidepressivos e ansiolíticos demonstraram eficácia no tratamento da DF, independentemente da presença de comorbidades psiquiátricas. Destacam-se os antidepressivos tricíclicos, especialmente a amitriptilina, além da mirtazapina e dos antagonistas 5-HT_{1A}, como buspirona e tandospirona, que mostram benefícios na melhora de sintomas como saciedade precoce, dor epigástrica e qualidade de vida. Apesar de os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) apresentarem resultados menos consistentes, a recomendação para o uso desses fármacos é forte (GRADE A1), sobretudo em casos refratários (CARMONA-SÁNCHEZ *et al.*, 2017).

Antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina e mianserina, têm mostrado eficácia no manejo da DF, provavelmente ao aumentar a tolerância à sensação visceral, sem modificar a percepção da distensão gástrica (TRONCON, 2001). Antidepressivos tricíclicos em baixa dose são considerados úteis nos casos refratários, mesmo quando não há alteração no esvaziamento gástrico (XIOL, 2008).

O uso de antidepressivos tricíclicos em baixas doses têm sido explorado como alternativa no tratamento da DF, atuando sobre a hipersensibilidade visceral e o limiar de dor, além de exercer efeitos positivos sobre sintomas ansiosos ou depressivos. Apesar de revisões sistemáticas indicarem benefício sintomático com o

uso de antidepressivos e ansiolíticos, a qualidade metodológica dos estudos ainda é limitada, com risco de viés de publicação, o que impede conclusões definitivas (GISBERT *et al.*, 2012).

A erradicação do *Helicobacter pylori* pode beneficiar uma pequena parcela de pacientes, sendo recomendada com base em características individuais, como fatores psicossociais e resposta a outras terapias (JUNIOR *et al.*, 2014).

Em um estudo clínico aberto, avaliou-se a eficácia do tratamento de erradicação do *H. pylori* em pacientes com DF. A terapia, com lansoprazol, amoxicilina e claritromicina por duas semanas, obteve 82,7% de taxa de erradicação e 77% de adesão ao tratamento. No entanto, apenas 11,7% dos pacientes relataram melhora significativa dos sintomas e da qualidade de vida, indicando que a erradicação do *H. pylori* não trouxe benefícios substanciais para a maioria (GUEVARA *et al.*, 2004).

A erradicação do *H. pylori* pode levar à melhora dos sintomas, especialmente em pacientes com dor ou ardor epigástrico (SEBASTIAN-DOMINGO, 2014).

Embora modesta, a erradicação do *Helicobacter pylori* tem impacto estatisticamente significativo na redução dos sintomas de DF a longo prazo. Com um Número Necessário para Tratar (NNT) estimado entre 14 e 15, essa estratégia beneficia uma parcela reduzida dos pacientes, mas com maior incidência de efeitos adversos associados ao uso de antibióticos. Além disso, não há evidência clara de melhora na qualidade de vida, o que limita o impacto clínico. Por isso, diretrizes norte-americanas e europeias recomendam a abordagem “testar e tratar”: realizar testes não invasivos para *H. pylori* em pacientes com DF, sem sinais de alarme e

com menos de 60 anos. Se o teste for positivo, indicar a erradicação (CHIODI, 2020).

Terapias alternativas, como acupuntura, eletroacupuntura e estimulação elétrica, têm mostrado resultados promissores na melhora da DF, com ganhos em sintomas e qualidade de vida. No entanto, as evidências ainda são limitadas por estudos metodologicamente frágeis e amostras pequenas, o que impede conclusões definitivas quanto à eficácia e segurança, especialmente no longo prazo (CARMONA-SÁNCHEZ *et al.*, 2017).

A fitoterapia, sob uso de STW 5 (Iberogast), trata-se de um preparado com extratos de nove plantas medicinais, com ação dual – relaxa o estômago proximal e estimula o distal –, além de propriedades anti-inflamatória e gastroprotetora. Ela demonstra eficácia comparável à de procinéticos como metoclopramida e cisaprida, com excelente perfil de segurança e boa tolerabilidade, inclusive em crianças. Pode ser eficaz mesmo em pacientes sem alteração de motilidade gástrica (SEBASTIAN-DOMINGO, 2014).

Apesar da existência evidências que sustentem o uso de terapias naturais, ainda são necessários estudos adicionais para confirmar sua eficácia (MACHADO *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

O presente capítulo buscou revisar aspectos importantes e atualizados acerca da fisiopatologia dessa condição clínica, que permanece em parte incompreendida, além de trazer, também, suas manifestações clínicas, os critérios diagnósticos atualizados, com base nos Critérios de Roma IV, e o conhecimento acumulado até o momento acerca das opções terapêuticas para essa condição.



A contínua evolução no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da DF e o desenvolvimento de novas opções terapêuticas são essenciais para o manejo eficaz dessa condição, que continua a representar um desafio significativo tanto para os pacientes quanto para os

profissionais de saúde. Espera-se, por fim, com esse trabalho, ter contribuído para a ampliação de conhecimentos e ter instigado uma contínua busca, por profissionais e estudantes de saúde, a respeito dessa condição clínica com tantos aspectos a serem melhor esclarecidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALBOA, A. En un paciente con dispepsia funcional con predominio de dolor epigástrico, ¿qué tratamientos han demostrado ser eficaces? *Gastroenterología y Hepatología*, Barcelona, v. 31, n. 8, p. 538–539, out. 2008. DOI: 10.1157/13127099.
- BLACK, C.J. *et al.* Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *The Lancet*, v. 396, n. 10263, p. 1664–1674, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
- BLACK, C. J. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*, v. 71, n. 9, p. 1697–1702, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327737.
- BROWN, G. *et al.* “Role of the duodenal microbiota in functional dyspepsia.” *Neurogastroenterology and motility* v. 34, p. e14372, 2022. DOI:10.1111/nmo.14372
- CARMONA-SÁNCHEZ, R. *et al.* Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Revista de Gastroenterología de México*, México, v. 82, n. 4, p. 309–327, out. 2017. DOI: 10.1016/j.rgmx.2017.01.001.
- CHIODI, J. Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia funcional. *Evidencia Actual en la Práctica Ambulatoria*, [S.l.], p. e002070, 2020.
- FRANCIS, P. & ZAVALA, S.R. Functional Dyspepsia. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 202Th
- FORD, A.C. *et al.* Functional dyspepsia. *The Lancet*, v. 396, n. 10263, p. 1689–1702, 2020.
- FUTAGAMI, S. *et al.* Nova classificação Roma IV: dispepsia funcional e subtipos. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, [S.l.], v. 3, p. 70, 19 set. 2018. DOI: 10.21037/tgh.2018.09.12.
- GABBARD, S. & VIJAYVARGIYA, N. Functional dyspepsia: How to manage the burn and the bloat. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 91, n. 5, p. 301–307, 2024. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23062.
- GISBERT, J.P. *et al.* Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia: actualización 2012. *Atención Primaria*, Barcelona, v. 44, n. 12, p. 727.e1–727.e38, dez. 2012. DOI: 10.1016/j.aprim.2012.07.008
- KOURIKOU, A. *et al.* Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology* v. 21, n. 25, p. 7672–82, 2015. DOI:10.3748/wjg.v21.i25.7672
- LEE, K. *et al.* Prevalência global de dispepsia funcional segundo os critérios de Roma, 1990–2020: uma revisão sistemática e meta-análise. *Scientific Reports*, v. 14, n. 4172, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-54716-3.
- MACHADO, J. F. *et al.* E. Dispepsia funcional: diagnóstico e tratamento. *Acta Médica (Porto Alegre)*, Porto Alegre, p. 7, 2012.
- MORA, F. *et al.* Metoclopramide versus cinitapride in the treatment of functional dyspepsia. *Anales de Medicina Interna*, Madrid, v. 10, n. 7, p. 323–326, jul. 1993.
- MIWA, H. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *Journal of gastroenterology*, v. 57, n. 2, p. 47–61, 2022. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7.
- OSHIMA, T. Functional dyspepsia: current understanding and future perspective. *Digestion*, v. 105, n. 1, p. 26–33, 2024. DOI: 10.1159/000532082.
- PORTINCASA, P. *et al.* Eficacia y tolerabilidad de cinitaprida en el tratamiento de los pacientes con dispepsia funcional y vaciamiento gástrico enlentecido. *Gastroenterología y Hepatología*, Barcelona, v. 32, n. 10, p. 669–676, dez. 2009. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2009.06.013
- SEBASTIÁN-DOMINGO, J.J. La medicina integrativa en el manejo de la dispepsia funcional: papel del preparado herbal STW5. *Gastroenterología y Hepatología*, Barcelona, v. 37, n. 4, p. 256–261, abr. 2014. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.10.001.
- SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA. Dispepsia: do diagnóstico à terapêutica. Lisboa: SPG, 2022. Disponível em: https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2022/12/DISPEPSIA_SPG_LIVRO.pdf. Acesso em: 19 abr. 2025.



TALLEY, N.J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *The Korean Journal of Internal Medicine*, v. 31, n.3, p. 444-56, 2016. DOI:10.3904/kjim.2016.091

TRONCON, L.E. DE A. Novas drogas no tratamento da dispepsia funcional. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 207–212, set. 2001. DOI: 10.1590/S0004-28032001000300012

WAUTERS, L. *et al.* United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility*, v. 33, n. 9, p. e14238, 2021. DOI: 10.1002/ueg2.12061.



ÍNDICE REMISSIVO

Abdominal Trauma.....	129	Glúten	30
Abordagens Terapêuticas	115	Hepatite.....	53
Adolescentes.....	64	Hérnia Diafragmática Congênita.....	75
Alergia Alimentar.....	109	Hiperbilirrubinemia	10
Atresia Biliar.....	10	Imunoterapia.....	109
Câncer Colorretal.....	115	Infarto Hepático.....	142
Câncer Gástrico	97	Intolerância	30
Cirurgia.....	1, 75, 129	Invaginação Intestinal.....	21
Coledocolitíase	164	Lactose.....	30
Colelitíase	164	Leite de Vaca	109
Colestase.....	164	Manejo	53
Crianças	64	Oncologia	97
Diagnóstico Precoce	115	Pediatria.....	10, 21, 75
Diarreia	153	Pediatrics	1
DILI	53	Pré-Eclâmpsia.....	142
Dispepsia	176	Revisão de Literatura.....	42
Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica.....	64	Rotavírus.....	21
Dor Epigástrica.....	176	Saúde Pública	153
Funcional	176	Síndrome do Cólon Irritável.....	42
Gastroenterite.....	153	Síndrome HELLP	142
Gastroenterologia.....	53	Tratamento.....	97, 129
Gerenciamento Clínico	42	Umbilical Hernia	1