



LIVRO DE GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

As Doenças do Sistema Digestório no Brasil

EDIÇÃO I

ORGANIZADORES:

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES
LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS




EDITORA
PASTEUR

Livro de Gastroenterologia e Hepatologia da LIAGEC

As doenças do sistema digestório no Brasil

Edição I

Organizadores

João Paulo de Moura Fernandes

Luís Felipe Carvalho Pereira

Guilherme Barroso L. De Freitas



2024



CORPO EDITORIAL DA LIGA ACADÊMICA DE GASTROENTEROLOGIA DO CARIRI

Ana Lara dos Santos Colares

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Diretora de Extensão da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Barbara Alencar Xavier Feitosa

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Coordenadora de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Caíque Pereira Monteiro

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Diretor de Cultura e Marketing da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Felipe Bernardo da Silva

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Diretor de Extensão da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Francisco Davi Batista de Oliveira

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
1º Secretário da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Igor Adolfo Gonçalves Galvão

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Coordenador de Cultura e Marketing da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Igor Maciel Silva

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Vice-Presidente da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

João Paulo de Moura Fernandes

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Presidente da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Dr. Jorge André Cartaxo Peixoto

Médico Gastroenterologia, 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).

Dr. José Pérciles Magalhães Vasconcelos

Médico Gastroenterologia, Mestre em Clínica Médica,
Professor Adjunto da Universidade Federal do Cariri (UFCA).

Leonardo Victor Forte

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Coordenador de Eventos da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Lucas Gregório Batista

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Coordenador de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Luís Felipe Carvalho Pereira

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Diretor de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Maria Fernanda Izaías Novais

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Coordenadora de Extensão da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Dra. 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).

Paloma Júlia Andrade Moraes

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Diretora de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Sophia Alves Vieira

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Diretora de Extensão da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

Vinícius Matias de Souza

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA),
Diretor de Pesquisa da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC).

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

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

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

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

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

F363 FERNANDES, João Paulo de Moura.

Livro de Gastroenterologia e Hepatologia da LIAGEC: As doenças do sistema digestório no Brasil./ João Paulo de Moura Fernandes - Barbalha, Ceará, Brasil: Pasteur, 2024.

1 livro digital; p. 202; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN: 978-65-6029-134-8

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-134-8>

1. Gastroenterologia 2. Hepatologia 3. Medicina.

I. Título.

CDD 610



PREFÁCIO

A fundação da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC) foi certamente um dos grandes desafios e, indubitavelmente, ficará marcado na minha história enquanto Acadêmico de Medicina. O gerenciamento de atividades e a condução de uma liga é uma tarefa árdua, conquanto seja de muito prazer trabalhar com aquilo que se gosta. Digo sempre e ressalto que sou feliz pela oportunidade de presidir a primeira gestão desse fenômeno chamado LIAGEC e trabalhar com tanta gente dedicada que a cada dia veste a farda do nosso time e faz acontecer a Extensão Universitária para além dos espaços físicos da Universidade Federal do Cariri (UFCA).

Mesmo que seja difícil fazer extensão, pesquisa, cultura e ensino, num país como o Brasil, a LIAGEC estampa essa missão no rosto e faz acontecer, luta pelo avanço da educação popular em saúde que enxerga o paciente como protagonista da sua história e, por conseguinte, do seu processo saúde-doença. Somos um grupo de mais de 20 integrantes, que envolve desde os discentes até mesmo os doutores que compõem o curso de Medicina da UFCA. Trabalhamos com o eixo da prevenção, pois acreditamos que esse é o caminho para a redução da prevalência das enfermidades no país e da superlotação do Sistema Público de Saúde.

Desde cedo, acreditei no poder da educação como ferramenta de transformação social e, a escrita, seria a continuidade desse processo, com a expansão do conhecimento para um público manifesto, diverso e exímio. A escrita envolve habilidades técnicas da gramática, possui atribuições específicas e de domínio escuso, mas envolve o mais íntimo do âmago do escritor ao reunir suas experiências acerca da sua formação profissional e, sobretudo, humana.

A abordagem holística e integrada do paciente tem sido um obstáculo crescente na área médica no Brasil, por isso é de suma importância trazer habilidades técnicas e práticas aos discentes logo nos anos fundamentais da sua formação. Nesse sentido, foi criado o I Seminário de Educação Médica Continuada da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri, que consistiu em um compilado de aulas de teor formativo para acadêmicos da área da saúde sobre o manejo clínico das principais doenças que acometem o Trato Gastrointestinal e foi indiscutivelmente ponto piloto para a construção dessa obra. Depois do Seminário, pensei na possibilidade de expandir aquele conhecimento agregado, e qual seria a melhor maneira de executá-lo? Na criação da primeira edição do Livro de Gastroenterologia e Hepatologia da LIAGEC!

É com o coração cheio de alegria e realizações que recomendo este importante livro sobre as principais doenças do sistema digestório no território nacional, o qual contempla os aspectos da epidemiologia, da etiologia, da fisiopatologia, das manifestações clínicas, do diagnóstico e, por fim, do manejo terapêutico. Este livro foi escrito com clareza por mentes brilhantes e convidados excepcionais, todos estes, em um futuro próximo, serão grandes profissionais com tamanho êxito e excelência naquilo que se destinarem como missão. Acredito ainda, veementemente, que estes também ocuparam grandiosas posições enquanto pesquisadores científicos e fomentadores da educação em saúde.



PREFÁCIO

Com essa alegria, não consigo mensurar a tamanha importância de fazer um livro como esse, contudo, o E-book produzido traz a notória certeza de que a Extensão Universitária transforma vidas e que dá um protagonismo essencial, o qual consegue romper a antiga perspectiva do aluno como sujeito passivo de sua formação. Este livro rompe ideias arcaicas ao apresentar um trabalho fantástico de acadêmicos escritores vinculados à LIAGEC.

Na missão de conduzir este grupo de sucesso, me vem a analogia da relevância de trabalhar em equipe, dividir tarefas e acreditar no compromisso do outro. Sinto que estamos em sintonia, cada qual com suas idiossincrasias, porém com um mesmo desejo que nos aproxima dia após dia e nos faz criar um trabalho tão coeso como este. Finalizo minhas saudosas palavras, parabenizando cada autor e coautor desse projeto lindo e tendo a tamanha certeza que outras edições virão nos anos seguintes. Desejo, com toda a minha sinceridade, que, os aprendizados aqui grafados, sejam de domínio coletivo, que inspire os nossos futuros colegas de profissão e que acompanhe a todos os sujeitos que o lerem para toda a sua existência.

João Paulo de Moura Fernandes,

Fundador, Presidente e Diretor de Ensino da Liga Acadêmica de Gastroenterologia do Cariri (LIAGEC). Organizador do Livro e Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA).



SUMÁRIO

Capítulo 1

HEPATITES VIRAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS 1

Capítulo 2

GASTRITE AGUDA E CRÔNICA: UMA REVISÃO SOBRE A PATOLOGIA E SUA CORRELAÇÃO COM OS HÁBITOS ALIMENTARES 17

Capítulo 3

ÚLCERA PÉPTICA PERFURADA: ABORDAGEM CLÍNICA-CIRÚRGICA..... 35

Capítulo 4

DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICO-DIAGNÓSTICOS..... 47

Capítulo 5

DOENÇA CELÍACA: ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS 62

Capítulo 6

O USO INDISCRIMINADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTON (IBPs) E SEUS EFEITOS NEGATIVOS NOS IDOSOS 75

Capítulo 7

CIRROSE HEPÁTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA E ASPECTOS CLÍNICO-DIAGNÓSTICOS 87

Capítulo 8

CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA DOS PRINCIPAIS ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS..... 113



SUMÁRIO

Capítulo 9

PANCREATITE AGUDA: UMA REVISÃO ASPECTOS CLÍNICOS-DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA PATOLOGIA 124

Capítulo 10

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: DESVENDANDO A DOENÇA DE CROHN E A RETOCOLITE ULCERATIVA 135

Capítulo 11

ATRESIA ESOFÁGICA: UMA REVISÃO SOBRE A ANOMALIA CONGÊNITA, SUAS IMPLICAÇÕES E AVANÇOS TERAPÊUTICOS RELACIONADOS 156

Capítulo 12

COLANGITE AGUDA: ASPECTOS CLÍNICOS-DIAGNÓSTICOS DA PATOLOGIA 169

Capítulo 13

ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DA DIVERTICULITE: DIAGNÓSTICO E MANEJO 181



Capítulo 1

HEPATITES VIRAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA¹
MARIA CLÁUDIA QUEIROZ DE CASTRO¹
IRIS TAVEIRA MIRANDA PEREIRA¹
FRANCISCO DAVI BATISTA DE OLIVEIRA¹
SOPHIA ALVES VIEIRA¹
DOMINGOS KAUÃ SOARES DE OLIVEIRA²
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO³
JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS³

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza, Ceará, Brasil.*
3. *Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Hepatites Virais; Saúde Pública; Infecção.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.1

INTRODUÇÃO

A Hepatite é um quadro clínico de inflamação dos tecidos hepáticos. Dentre as principais causas, destacam-se os vírus específicos, a ingestão exacerbada de álcool, a Doença do Fígado Gorduroso Não Alcoólica (DFGNA) e o uso crônico de fármacos (a exemplo de isoniazida). Todavia, o presente estudo, estará focado em aprofundar os conhecimentos das hepatites causadas por vírus, haja vista a variedade de meios de propagação e de manifestações clínicas resultantes (BRASIL, 2018; KUMAR, 2022).

Os vírus causadores de Hepatite, em casos gerais, não são diretamente associados como citotóxicos para os hepatócitos. As evidências existentes demonstram que as condições clínicas e os resultados pós-infecção são decorrentes da magnitude da resposta imunológica do hospedeiro (LONGO & FAUCI, 2015).

A presença da sintomatologia característica remete a tempos longínquos em que os indivíduos demonstravam sintomas semelhantes aos dos portadores de tais condições na atualidade, a exemplo de icterícia (coloração amarelada da pele, olhos e mucosas) e ascite (acúmulo de líquido abdominal). A ausência de conhecimentos aprofundados acerca dos seus métodos de propagação contribuiu para a rápida disseminação e despertou o interesse de estudiosos para a investigação das causas das condições semelhantes frequentemente encontradas (FONSECA, 2010).

A Hepatite Viral pode ser classificada de forma crônica ou aguda (Sousa *et al.*, 2023). A forma aguda é delimitada nos primeiros seis meses de infecção, após esse período, caso o paciente não esteja curado, a condição é considerada crônica (BRASIL, 2018).

As Hepatites Virais são divididas com base no agente etiológico envolvido no processo in-

feccioso. Dessa forma, podem ser causadas pelo vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus da hepatite D e vírus da hepatite E. As infecções mencionadas tendem a permanecer assintomáticas por longos períodos em sua maioria. Contudo, dependendo do grau de severidade da doença, pode apresentar-se por meio de diferentes sintomas, por exemplo a fadiga e o mal-estar. Para uma conduta terapêutica eficiente é primordial aliar as condições clínicas do paciente aos achados laboratoriais (BRASIL, 2018).

No contexto brasileiro, epidemiologicamente, é necessário observar as particularidades socioeconômicas e ambientais das regiões nacionais para averiguar a prevalência da patologia. Denota-se que, no período de 2001 a 2020, houve uma redução da taxa de mortalidade por hepatites virais, majoritariamente pelo elevado percentual de vacinação. Porém, é imprescindível a análise de contextos plurais para que a centralização de medidas seja igualmente eficiente, tendo em vista a prevalência das condições específicas em regiões de maior vulnerabilidade social, onde as políticas públicas demonstram ser incipientes ou até mesmo ausentes (SOUSA *et al.*, 2023).

O tratamento das patologias é específico para cada apresentação clínica e deve ser avaliado de acordo com o agente etiológico ao qual o paciente está acometido. Nesse viés, a variedade de alternativas terapêuticas têm auxiliado os profissionais da saúde a procederem de forma efetiva na regressão do processo infeccioso, sobretudo, pelo uso de inibidores da transcriptase reversa (Fumarato de Tenofovir, Desoproxila ou o Entecavir) e de antivirais de ação direta (Sofosbuvir e Daclatasvir) (DUARTE *et al.*, 2021).

Outrossim, a notificação compulsória de casos da doença tem auxiliado as autoridades sanitárias a elaborarem planos de contenção e mi-

nimização dos quadros patológicos mencionados, haja vista o dever de reportar até mesmo casos suspeitos. Assim, é possível traçar uma estratégia que envolva a realidade individual da localidade (DUARTE *et al.*, 2021).

O delimitado estudo procurou expor as particularidades das Hepatites Virais, elencando as nuances epidemiológicas, patogênicas, manifestações clínicas e as diferentes alternativas de diagnósticos e de tratamentos.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura através de publicações científicas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), no período atemporal. Ademais, no intuito de contextualizar melhor a temática principal, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Na busca no banco de dados, foram empregadas as seguintes palavras-chave: "*Hepatitis virais*", "*etiologia*", "*sinais clínicos*", "*diagnostic*" e "*Brazil*". Para a interseção das palavras, adotou-se a expressão booleana "AND". Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: (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 descartados comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não tratavam do objeto de estudo da pesquisa.

A pesquisa envolveu a aplicação de filtros nos campos de título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi examinado, por completo, sendo suas informações organizadas em uma planilha que incluiu o ano de publicação, os autores, a base de dados e a 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 patogenia das Hepatites Virais é caracterizada pelo processo necro-inflamatório hepático, o qual desencadeia a elevação das enzimas hepáticas e provoca alterações leves, moderadas ou graves no fígado (KUMAR; ABAS; ASTER, 2018).

A princípio, os vírus parasitam os hepatócitos e reproduzem-se, acarretando quadros assintomáticos, agudos ou crônicos, de acordo com a tipologia do agente etiológico, da resposta imunológica e dos fatores de risco individuais, como idade, estado de saúde e exposição ao vírus (BRASIL, 2018).

A etiologia da hepatite varia de acordo com o tipo de agente patológico. A distinção deles está relacionada ao genoma viral, à estrutura molecular e à classificação taxonômica. Há cinco diferentes tipos, todos estes restritos aos seres humanos: Hepatite A (HAV), Hepatite B (HBV), Hepatite C (HCV), Hepatite D ou Delta (HDV) e Hepatite E (HEV), os quais serão abordados no decorrer do estudo (HOUGHTON, 1996).

A propagação e a disseminação apresentam-se de diferentes formas de acordo com o tipo de vírus. O HAV e o HBV possuem transmissão fecal-oral, enquanto o HBV, HCV e HDV ocorrem, mormente, pela via parenteral, sexual ou vertical (BRASIL, 2017).

Hepatite A:

O vírus da Hepatite A é transmitido majoritariamente por meio de água e alimentos contaminados e pela via fecal-oral. Assim, populações que não possuem acesso ao saneamento básico são o público-chave para contaminação pela Hepatite A (Brasil, 2018). Além disso, há relatos de outras formas de transmissão na literatura, como a sexual nas Américas e na Europa (DUARTE *et al.*, 2021).

O HAV, de fita de RNA simples, pertence à família *Picornaviridae* e ao gênero *Hepatitisvirus*. Diferentemente de outros vírus do mesmo gênero, suas partículas virais não envelopadas são bastante estáveis no ambiente, apresentando alto grau de resistência a baixo pH e às variações de temperatura, isso ocorre, principalmente, quando o agente patológico está associado à matéria orgânica. Somado a isso, os indivíduos infectados expõem alta carga viral nas fezes, o que favorece a transmissão fecal-oral via água e alimentos contaminados (VAUGHAN *et al.*, 2014).

Hepatite B:

O HBV é um pequeno vírus circular de DNA, parcialmente de fita dupla, pertencente à família *Hepadnaviridae* (Blum; Gerok; Vyas, 1989), apresenta mecanismos de replicação únicos, os quais conferem capacidade de persistência em células infectadas (LIANG, 2009).

O HBV é transmitido por meio da exposição ao sangue e fluidos corporais infectados e raramente pela rota fecal-oral. Nesse contexto, a contaminação direta pode ocorrer horizontalmente, entre mãe e filho ou entre crianças, e verticalmente, durante a gestação. Vale ressaltar que esse último meio apresenta grande relevância em comparação com as demais devido a sua frequência na epidemiologia da doença (NGUYEN *et al.*, 2020).

Além disso, há contaminação indireta que envolve a esterilização inadequada dos instru-

mentos de saúde e a administração de hemoderivados contaminados, o que ocorre principalmente em países mais pobres. Entrando nos aspectos sociais e culturais, outras formas destacam-se: a ampla utilização de opioides, drogas intravenosas e o sexo desprotegido com múltiplos parceiros, em destaque o masculino-masculino (NGUYEN *et al.*, 2020).

A patogênese da doença envolve lesões hepatocelulares pelo HBV que são predominantemente imunomediadas, ou seja, a infecção desencadeia o ataque do sistema imunológico às próprias células do organismo (Kao & Chen, 2002). No entanto, em alguns casos, o HBV pode causar lesão citotóxica direta no fígado (Chisari; Isogawa; Wieland, 2010). Em relação ao prognóstico da doença, a variação entre os desfechos é grande: infecção assintomática, hepatite aguda (incluindo insuficiência hepática fulminante), hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (LIANG, 2009).

O período de incubação é de 30 a 180 dias e, nos indivíduos imunocompetentes, em grande parte das vezes, o organismo consegue combater a infecção, enquanto numa minoria, a doença evolui para o estado crônico (CHISARI; ISOGAWA; WIELAND, 2010).

A Hepatite B aguda desencadeia uma intensa resposta imune, sobretudo inata e adaptativa citotóxica, mediada pelos linfócitos T. Devido a esse último mecanismo, há a destruição dos hepatócitos (Nascimento; Nastri; Duarte, 2018). Apesar dos esforços, a resposta citotóxica é relativamente ineficaz, já que grande parte do DNA do vírus é eliminada do sistema hepático antes da infiltração máxima de células T, o que insinua que nos estágios iniciais inflamatórios, a resposta imune é maior. Vale ressaltar que o padrão histológico da infecção, hepatite colestática fibrosante, também é vista em pacientes pós-transplante hepático com Hepatite B que estão em terapia imunos-

supressora (CHISARI; ISOGAWA; WIELAND, 2010).

Hepatite C:

O pequeno vírus envelopado HCV é composto de RNA de fita simples, sendo pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus*, com seis genótipos principais, que podem causar doença hepática (NIH, 2022). A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral, ou seja, por intermédio do contato com sangue e hemoderivados contaminados (ZUMLA, 2010).

Nesse contexto, há alguns grupos de risco e de prevalência significativa, como: usuários de drogas injetáveis que compartilham seringas e agulhas (Hope *et al.*, 2013); indivíduos que possuem tatuagem ou piercing; ou aqueles que apresentam outras formas de exposição percutânea; e pessoas sujeitas a procedimentos odontológicos, de podologia, de manicure e pedicure sem os cuidados adequados de biossegurança (Varella, 1999). Por fim, a transmissão sexual do HCV também é relatada na literatura eventualmente em alguns grupos populacionais, como homens que fazem sexo com homens (BEYRER *et al.*, 2005).

O período de incubação varia entre 4 e 24 semanas (Silva *et al.*, 2012) e a eliminação do vírus pelo sistema imune ocorre dentro de 6 meses após a infecção em 15–45% dos indivíduos infectados na ausência de tratamento. Durante esse processo, não há doença significativa, mas lesões histológicas menores são associadas nos casos anti-HCV positivos e RNA do HCV negativos (LINGALA & GHANY, 2015).

Nos casos de infecção crônica pelo HCV, uma série de fatores possuem influência, como fatores de risco, grupo étnico, sexo, fatores genéticos do hospedeiro, idade no momento da infecção, resposta imune, desenvolvimento de

icterícia e genótipo viral, bem como seus subtipos (AFZAL; AHMED; ZAIDI, 2014).

Hepatite D:

O HDV é um pequeno vírus contendo RNA circular envelopado que infecta os hepatócitos apenas na presença do HBV. A contaminação pelo vírus ocorre de duas formas: coinfecção simultânea com o HBV e superinfecção do HDV em um indivíduo com infecção crônica pelo HBV. Isso ocorre pela detecção do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) como proteína do envelope (SCARPONI, 2019).

Em relação aos processos patológicos associados, à infecção pelo vírus da Hepatite D é caracterizada por diferenciar-se de outros vírus nos hepatócitos. Durante a infecção simultânea, a coinfecção aguda, o vírus da Hepatite D inibe a síntese do HVB (FONSECA, 2002).

Hepatite E:

O HEV é o único membro da família *Hepeviridae* e do gênero *Hepevirus*, apresenta RNA esférico, não envelopado e de fita simples. A Hepatite E é ocasionada pela ingestão de água e alimentos contaminados pela via fecal. Além disso, há relatos na literatura de transmissão transfusional, nosocomial e vertical, entre mãe e feto (TESHALE, 2011).

Ainda assim, em países desenvolvidos, os animais podem ser potenciais reservatórios e, consequentemente, fontes de disseminação do vírus, em especial os sorotipos HEV3 e HEV4 (Kamar *et al.*, 2014). Outrossim, a contaminação pelo consumo de produtos alimentícios contaminados, associado ao consumo de carne crua ou mal cozida de suínos - o principal exemplo citado na literatura científica (ASLAN & BALABAN, 2020).

O período de incubação do vírus é em média de 40 dias, variando entre 15 e 65 dias. A partir disso, o vírus é excretado nas fezes, tal como ocorre no VHA, durante a semana que

antecede a manifestação clínica da doença, após esse período, há um declínio na contaminação fecal e o surgimento da icterícia (PARANÁ & SCHINONI, 2002).

A patogenia da Hepatite E é incerta, mas sabe-se que, assim como ocorre em outros tipos de hepatites, o dano hepático pode ser induzido pela infecção e pode ser imunomediado por células T citotóxicas e células natural killer (N-K), uma vez que o HEV não é citopático (LHOMME *et al.*, 2016).

Epidemiologia:

As Hepatite Virais são um conjunto de doenças inflamatórias que atingem as células do fígado mediante infecção por vírus hepatotróficos - A, B, C, D e E - que distinguem-se por pequenas alterações genômicas, antígeno, cronicidade, formas de transmissão, tratamento e sintomas da doença (SILVA *et al.*, 2020).

Epidemiologicamente, elas estão entre as doenças com maior morbidade e mortalidade no mundo, resultando em mais de 1,34 milhão de óbitos anualmente. Dessas mortes, a Hepatite B é responsável por aproximadamente 66%, seguida pela Hepatite C com 30% e Hepatite A com 4%. A maioria dessas fatalidades é atribuída às complicações das formas crônicas das hepatites, incluindo insuficiência hepática, cirrose e hepatocarcinoma. A magnitude desses dados motivou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a estabelecer como um de seus objetivos a eliminação das Hepatites Virais até o ano de 2030 (MENESES *et al.*, 2024).

No Brasil, observou-se que a heterogeneidade socioeconômica, as variações da capilaridade do Sistema Único de Saúde (SUS) e a disparidade de aplicação de recursos tecnológicos para diagnóstico e tratamento dificultam o entendimento completo acerca da endemicidade das patologias (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

Contudo, é possível inferir, a partir da integração de dados promovida pelos bancos de dados nacionais crescentes e pela solidificação dos programas de vigilância sanitária, que as regiões Norte e Nordeste são as mais afetadas, principalmente, por hepatites que envolvem a rota fecal-oral, a exemplo da Hepatite A, as quais reúnem 55,4% de todos os casos confirmados da referida doença entre os anos de 1999 a 2020 (Brasil, 2021). Esse fato pode estar relacionado ao reduzido Índice de Desenvolvimento Humanos (IDH) das regiões citadas, o que transfigura a precariedade socioeconômica a que os seus residentes estão submetidos (PNUD; IPEA; FJP, 2016).

Em relação às demais condições patológicas, entre os anos de 1999 a 2020, a Hepatite B mostrou-se prevalente nas regiões Sudeste (34,2%) e Nordeste (31,8%). A Hepatite C, semelhantemente, apresenta-se com maior incidência nas referidas regiões, contudo com incidência bem superior na região Sudeste (58,9%). Referente à Hepatite D, a presença maciça de casos na Região Norte (74,9%) é um aspecto a ser observado (BRASIL, 2021).

Quanto à predisposição para o quadro infeccioso, elenca-se que a Hepatite A demonstra ser mais prevalente em populações mais jovens, principalmente, em crianças, haja vista a maior possibilidade de contato com água e alimentos contaminados. Em relação aos demais Hepatites Virais, visualiza-se que indivíduos que possuem maior tendência a terem contato com sangue ou fluidos contaminados por meio de relações sexuais, exposição percutânea a agulhas ou demais instrumentos contaminados, hemoderivados que não respeitam os processos de biosegurança e uso de drogas intravenosas são os mais suscetíveis a desenvolverem os quadros infecciosos, pela maior chance de contato com o agente etiológico pelas citadas vias (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

Manifestações clínicas:

As Hepatites Virais compreendem um grupo de doenças do Sistema Gastrointestinal de caráter multifacetado e que acometem, sobretudo, o quadrante superior direito na porção do órgão hepático. Contudo, a patologia pode alcançar os demais sistemas e órgãos adjacentes na promoção de uma enfermidade extra-hepática com repercussões mais graves (LIANG, 2009).

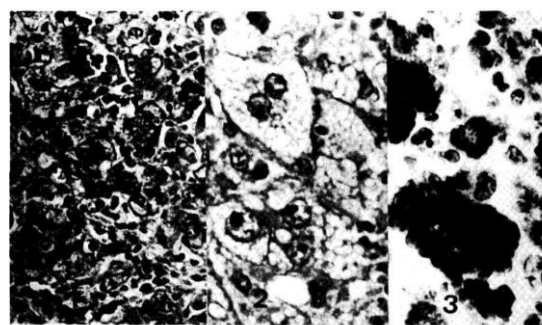
Paralelo a isso, o quadro clínico é semelhante nos variados tipos de hepatite, infecciosa ou não, e geralmente não são sintomáticas (Saraswat *et al.*, 2015). A doença é tipicamente caracterizada em três fases clínicas - as quais apresentam manifestações variáveis de acordo com o agente etiológico expresso no processo infeccioso. A primeira delas é o pródromo, com sintomatologia inespecífica de mal-estar, astenia, febre, acompanhada ou não da presença de náuseas e vômitos. A seguinte é a fase ictérica que aparece, após uma semana, com a colúria e icterícia na pele, mucosas e conjuntivas do paciente, já a última é o período de convalescença, com sinais constitutivos da enfermidade (LHOMME *et al.*, 2020).

A Hepatite Viral E (HEV) é a principal causa de doença hepática em todo o mundo e esse agente, possui pelo menos quatro genótipos: o HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4 com diferentes abordagens clínicas. Nesse sentido, o HEV-1 e HEV-2 é responsável por infecções autolimitadas, geralmente assintomáticas ou levemente sintomáticas, enquanto o HEV-3 e HEV-4 é mais correlacionado com a fase crônica da patologia em homens com idade mais elevada e com alguma doença hepática pregressa. A instalação e continuidade da carga viral dos genótipos 3 e 4 podem produzir a *Acute-on-Chronic Liver* (ACLF) com a falência progressiva do fígado (ASLAN & BALABAN, 2020).

A Insuficiência Hepática Aguda-Crônica (ACLF) consiste em uma piora das funções tradicionais do órgão hepático (eliminação de toxinas e filtração do sangue), com o surgimento de ascite, encefalopatia e coagulopatia hepática e tem mais de 70% de mortalidade nos acometidos. A clínica da hepatite de forma crônica, tem como principal sintoma - a *fadiga contínua* - e de sinais, de achados laboratoriais e histopatológicos, a elevação dos níveis das enzimas hepáticas (TGO e TGP), a cirrose com aumento crítico de citocinas e quimiocina, como o IL-6, a remodelação hepática e a fibrose cística com nódulos sob a trama dos hepatócitos (CRONST *et al.*, 2022).

O pior prognóstico da patologia diz respeito à Insuficiência Hepática Fulminante, com rápida evolução, manifestando febre alta, dor abdominal em epigástrio e hipocôndrio direito, icterícia e encefalopatia progressiva (pelos níveis de desorientação, confusão mental e coma). Na **Figura 1.1**, é ilustrado a presença de “*células em aranha*”, as quais sinalizam um achado histopatológico da Insuficiência Hepática Fulminante (IHF) com diminuição dos hepatócitos e, por conseguinte, da funcionalidade do órgão.

Figura 1.1 Histopatológico de fígado após Insuficiência Hepática Fulminante.



Legenda hepatócitos exibindo tumefação e vacuolização múltipla, com núcleos situados em posição central, formando o clássico aspecto da “*célula moruliforme*” ou “*célula em aranha*” com espaços colunares por necrose lítica

Fonte Andrade *et al* (1983)

As manifestações clínicas das hepatites seguem o curso já discutido, entretanto apresentam uma particularidade em pacientes imunossuprimidos, com doença reumatológica, em mulheres grávidas do terceiro trimestre e em recém-nascidos. Os vírus do complexo têm uma especialidade na invasão e colonização da decídua basal (nas células do estroma) e na placenta materno-fetal. Com a proliferação facilitada nesses sítios, a infecção costuma ter maior gravidade, isto é, cerca de 20% das gestantes tem a pré-eclâmpsia (proteinúria, edema, HAS) e distúrbios hematológicos (síndrome HELLP - com a pancitopenia). As consequências para o feto, são a hipoglicemia, a hemorragia, o desco-

lamento placentário, a morte neonatal e, por fim, o aborto espontâneo (VISWANATHAN, 1957; JILANI *et al.*, 2007).

Sobre as complicações extra-hepáticas das hepatites, elas podem ser vistas, principalmente, em três sistemas: o neurológico, o hematológico e o renal, todavia, ainda não se têm um mecanismo fisiopatológico claro de como ocorre o acometimento dessas outras localidades, tampouco de como o complexo viral é responsável por desencadear estas outras doenças secundárias à Hepatite (Aslan & Balaban, 2020). A **Tabela 1.1** reúne as sintomatologias associadas e suas doenças típicas a tal infecção.

Tabela 1.1 Manifestações extra-hepáticas das Hepatites Virais

Sistema acometido	Doenças secundárias à Hepatite	Sinais e Sintomas Gerais
Neurológico	Síndrome de Guillain-Barré (SGB), Paralisia de Bell (neurofacial), Polirradiculopatia, Mononeurite Múltipla e Encefalite	Redução da cinestesia, da mobilidade corporal. Dor e parestesia nos trajetos nervosos periféricos e nas raízes nervosas. Febre, cefaléia e rigidez nuchal.
Hematológico	Trombocitopenia Anemia Hemolítica Anemia Aplástica	Acessos febris, fadiga, anorexia, astenia, hemorragias (petéquias/púrpuras) e icterícia.
Renal	Glomerulonefrite	Dor na loja renal, febre, taquicardia, hematúria e disúria.

Fonte adaptado de Aslan & Balaban (2022)

As doenças secundárias às Hepatites Virais têm relação direta com a Imunidade Adquirida, sobretudo, pela formação de anticorpos específicos. Desse modo, os distúrbios de ordem neurológica, pressupõe-se, que ocorra pela formação de Ac contra gangliosídeos por reação de mimetismo molecular, ao passo que as de cunho hematológico, por Ac antiplaquetários, principalmente, em indivíduos com a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (ASLAN & BALABAN, 2020).

As alterações renais, também se relacionam com a imunidade tardia, acredita-se que transcorra pela deposição de imunocomplexos, no

parênquima renal, caracterizando uma reação de Hipersensibilidade tipo III, com a chuva de citocinas e o processo inflamatório dos glomérulos. A complicação acontece tanto em pacientes imunossuprimidos, quanto em imunocompetentes e seu principal sinal é a proteinúria (ASLAN & BALABAN, 2020).

Por fim, a infecção também pode afetar o pâncreas, culminando, assim, num quadro característico de pancreatite aguda, com típico curso de dor abdominal (epigástrica ou quadrante superior esquerdo), náuseas e vômitos. Semiologicamente, a dor é caracterizada como constante (alcançando o pico em 30-60 minu-

tos) e com irradiação para a região dorsal (em 40 a 70% dos pacientes), tórax ou flancos (TEIXEIRA *et al.*, 2016).

Em síntese, a clínica das Hepatites Virais, envolve modificações na estrutura celular do fígado, por meio de um processo de invasão e colonização do vírus, ativando uma resposta imunológica que resulta na inflamação do tecido hepático, levando a um processo de dano-

reparo na superfície interna do órgão. Esse evento promove a perda do parênquima e da função hepática, ocasionando quadros variáveis de Insuficiência Hepática com o surgimento da ascite, do eritema palmar, da ginecomastia, das telangiectasias (aranhas vasculares) e da encefalopatia hepática (Liang, 2009). Observe o curso típico das hepatites na **Tabela 1.2** abaixo.

Tabela 1.2 História Natural das Hepatites Virais

Vírus	Curso evolutivo
Hepatite A	Não desencadeia hepatite crônica ou hepatocarcinoma, porém há casos de hepatite fulminante. Os casos de hepatite extra hepática são raros.
Hepatite B	Considerada crônica quando a presença do HBsAg > 6 meses. Estágio dividido em três fases: tolerância imunológica, depuração imunológica e integração viral.
Hepatite C	Causa principal de doença hepática terminal, carcinoma hepatocelular (CHC) e morte relacionada ao fígado. Evolui usualmente para cirrose hepática.
Hepatite D	Em casos crônicos, há graves danos histopatológicos no fígado, evoluindo para cirrose, insuficiência hepática e morte. Contudo, na maior parte dos casos, não há uma síntese intensa do VHB + VHD, o que progride para um caso agudo benigno.
Hepatite E	Geralmente assintomática ou levemente sintomática, em uma minoria a doença desenvolve-se de forma icterica ou fulminante. No estágio crônico (presença viral > 3 meses), pode levar à cirrose e/ou morte por cirrose descompensada.

Fonte Hepatite A - elaborado a partir de Takuissu *et al* (2023) apud Jeong & Lee (2010); Hepatite B - elaborado a partir de Chisari; Isogawa; Wieland (2010) e Kao & Chen (2002); Hepatite C - elaborado a partir de Lingala & Ghany (2015) e Silva *et al* (2012); Hepatite D - elaborado a partir de Bensabath (1987); Hepatite E - elaborado a partir de Kamar *et al* (2014) e Lhomme *et al* (2016)

Diagnóstico:

Para realizar o diagnóstico das Hepatites Virais, é necessário que sejam feitos exames laboratoriais que identifiquem a presença dos vírus nas células hepáticas. O diagnóstico é feito de uma forma diferente para cada tipo da doença, ou seja, o exame, e como ele é analisado, é único. Isso ocorre porque cada versão da doença apresenta um agente etiológico diferente (PRASISTHRATHSINT & STAPLETON, 2019).

Nesse sentido, iremos apresentar como o diagnóstico é feito em todos os tipos de Hepa-

tites Virais. Em geral, para análise do diagnóstico, observa-se a presença das imunoglobulinas IgM e IgG, que atuam em conjunto em diferentes fases da patologia.

Hepatite A:

Após análise das manifestações clínicas da doença, faz-se necessária a solicitação de um exame sorológico. O agente etiológico da Hepatite A é o HAV. Os marcadores sorológicos da HAV são a proteína IgM, que se mantém no organismo de 3 a 6 meses e desaparecem quando há cura, e a proteína IgG, que surge depois de um contato prévio e protege o organismo

contra as reinfecções (MATHENY & KINGERY, 2012).

De início, após um primeiro contato com o agente, detecta-se, no exame, a presença do anticorpo Anti-HAV IgM que, por sua vez, indica que a doença está em sua fase aguda devido à presença de IgM. Essa presença representa o melhor marcador diagnóstico. É possível que também seja encontrado, no exame feito na fase aguda, o achado Anti-HAV Total, que sinaliza a possibilidade de existência de IgG (MATHENY & KINGERY, 2012).

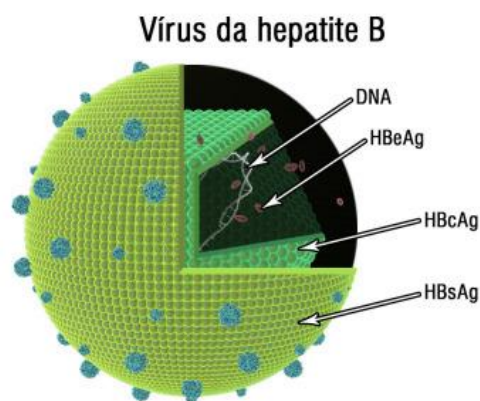
Dessa forma, quando o indivíduo é imune a Hepatite A, o resultado do exame mostrará a presença de IgG, apresentando a sinalização Anti-HAV IgG. A presença da proteína IgG indica que o indivíduo já teve contato prévio com a doença ou respondeu a vacina e, por sua vez, está imune. Em indivíduos imunes, o exame também indicará a presença de Anti-HAV Total, sinalizando a possibilidade de existência de IgM. Isso ocorre quando o exame é feito logo após a vacinação ou durante o processo de imunização, ou seja, a presença da proteína IgM será sinalizada no exame. Por fim, indivíduos suscetíveis à Hepatite A não reagirão, no seu exame sorológico, à presença do Anti-HAV IgM e Anti-HAV Total (MATHENY & KINGERY, 2012).

Hepatite B:

O exame sorológico para diagnóstico de Hepatite B se baseia em encontrar antígenos ou anticorpos. O agente etiológico da Hepatite B é o HBV, assim, para entendermos como o diagnóstico é feito, é necessário compreender a estrutura viral. Nesse sentido, na Figura 7.4, podemos identificar, no envelope do vírus, o antígeno de superfície HBsAg. Há, além disso, na região do core viral, o antígeno HBcAg. A região de matriz, por sua vez, apresenta o antígeno HBeAg. Para cada antígeno, há um anticorpo

que se manifesta no exame em fases diferentes da doença. Assim, os anticorpos são, respectivamente: Anti-HBs, Anti-HBc e Anti-Hbe (**Figura 1.2**) (GUVENIR & ARIKAN, 2020).

Figura 1.2 Estrutura viral do HBV



Legenda Estrutura do vírus da Hepatite B, HBE. A figura mostra onde cada antígeno está localizado

Fonte Brasil (2014)

O HbsAg torna-se detectável de 2 a 6 semanas após a infecção e é o primeiro marcador a ser detectado para o diagnóstico de Hepatite B. Em caso de cura da infecção, o HBsG desaparece em um período de 6 meses e o anticorpo Anti-HBs começa a ser detectado. Esse anticorpo é o único marcador de imunidade e costuma aparecer em indivíduos vacinados. Quando a doença evolui para um quadro crônico, o HBsAg persiste e não é possível detectar o anticorpo Anti-HBs (GUVENIR & ARIKAN, 2020).

Após o surgimento do HBsAg, em aproximadamente 5 a 6 semanas, é possível detectar o HBeAg. Este, por sua vez, é um fator que indicia replicação viral. Em caso de cura da infecção, o HBeG desaparece em um período de 6 meses e o anticorpo Anti-HBe começa a ser detectado. Quando a infecção evolui para um quadro crônico o antígeno e o anticorpo são de-

tectados no exame sorológico (GUVENIR & ARIKAN, 2020).

O antígeno HBcAg não pode ser detectado, nesse sentido, o terceiro marcador sorológico é o IgM Anti-HBc. Caso detectado, este marcador indica infecção aguda e recente. Gradativamente surge o IgG Anti-HBc, indicando a cura da infecção. Não é possível avaliar se a doença está em quadro crônico ou não observando apenas esse marcador (GUVENIR & ARIKAN, 2020).

Hepatite C:

O marcador imunológico para o diagnóstico da Hepatite C é o Anti-HCV. Em suas duas fases - aguda e crônica - a Hepatite C se mostra reagente ao anticorpo Anti-HCV. Contudo, a diferença entre as duas fases se dá no fato de que o antígeno da fase aguda é o IgM e o da fase crônica é o IgG (APPLEGATE; FARJATO; SACKS, 2019).

Hepatite D:

Para que haja a infecção com o vírus da Hepatite D (HDV), é necessário a presença do vírus da Hepatite B, em outras palavras, o HDV necessita do HBsAg para sua multiplicação. Os marcadores imunológicos para o diagnóstico da Hepatite D são dois, um para a fase aguda e outro para a fase crônica. O marcador da fase aguda é o Anti-HDV IgM e o marcador da fase crônica é o Anti-HDV Total (CHEN *et al.*, 2021).

Hepatite E:

Essa infecção é diagnosticada quando se detectam anticorpos IgM Anti-HEV. Isso indica infecção aguda. Além disso, caso seja feito um PCR – exame que permite identificar pequenas porções do DNA – pode-se identificar material genético do HEV nas fezes. Após a fase aguda, a IgM dá lugar à IgG indicando cura e proteção contra infecções subsequentes (ASLAN & BALABAN, 2020).

TRATAMENTO

Hepatite A:

Atualmente não existe um tratamento antiviral específico para essa infecção. A maioria das pessoas com Hepatite A se recuperam completamente sem a necessidade de intervenção médica complexa. Por isso, recomenda-se repouso relativo e manutenção de uma boa hidratação para ajudar na recuperação. É importante evitar atividades físicas extenuantes durante a fase aguda da doença (WHO, 2023).

Nesse sentido, o tratamento é focado no alívio dos sintomas, como náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, é válido ressaltar que medicamentos hepatotóxicos, como o paracetamol, e o consumo de álcool devem ser evitados, pois podem agravar a condição do fígado já comprometido (WHO, 2023).

Hepatite B:

A orientação do tratamento é realizada após a avaliação do quadro clínico, levando-se em conta os quadros da carga viral, co-infecções e função hepática (BRASIL, 2023).

Tenofovir e Entecavir são os medicamentos de primeira linha recomendados devido à sua eficácia e baixo risco de resistência viral, o seu uso é de, respectivamente, 300mg/dia e 0,5 mg /dia, em jejum. Eles são indicados para pacientes com níveis elevados de ALT (alanina aminotransferase) e, ou, carga viral alta. O Interferon Peguilado pode ser considerado em casos selecionados, especialmente em pacientes jovens com Hepatite B crônica sem cirrose e que desejam um tratamento de menor duração (BRASIL, 2023).

Ademais, pacientes em tratamento antiviral devem ser monitorados regularmente com testes de função hepática, carga viral de HBV e exames de imagem para detectar possíveis complicações, como carcinoma hepatocelular. Dessa forma, a periodicidade do monitoramento

varia, sendo geralmente de 3 a 6 meses, dependendo da resposta ao tratamento e da estabilidade do quadro clínico. Além disso, em casos de coinfeção com HIV, o tratamento deve ser integrado com a terapia antirretroviral (TARV), preferencialmente com esquemas que incluem Tenofovir, pois ele trata ambas as infecções. Já as coinfeções com Hepatite C devem ser tratadas conforme as diretrizes específicas para a doença, com coordenação entre os tratamentos para evitar interações medicamentosas e otimizar os resultados terapêuticos (BRASIL, 2023).

Hepatite C:

O tratamento da Hepatite C envolve o uso de antivirais de ação direta (DAAs), que revolucionaram o manejo da doença devido à sua alta eficácia, menor duração do tratamento e menos efeitos colaterais em comparação com os tratamentos antigos baseados em Interferon (BRASIL, 2019).

Dessa forma, medicamentos como Sofosbuvir, Ledipasvir, Daclatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir, e Elbasvir/Grazoprevir são selecionados com base no genótipo do vírus, presença de cirrose, tratamento prévio e comorbidades do paciente. Eles variam conforme o genótipo do HCV (1 a 6) e a condição clínica do paciente, por isso, regimes comuns incluem combinações como Sofosbuvir + Daclatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir, e Elbasvir/Grazoprevir. A duração do tratamento geralmente é de 8 a 12 semanas, podendo estender-se até 24 semanas em casos específicos (BRASIL, 2019).

Além disso, a coinfeção com HIV e Hepatite B é considerada durante o planejamento do tratamento. Em pacientes coinfectados com HIV, é crucial coordenar a terapia antirretroviral com os DAAs para evitar interações medicamentosas, já os pacientes coinfectados com Hepatite B devem ser monitorados para reati-

vação do HBV durante e após o tratamento da hepatite C (Brasil, 2019).

Hepatite D:

O tratamento da Hepatite D (HDV) se concentra principalmente no uso do Interferon Alfa, que é o único medicamento amplamente recomendado atualmente. O manejo terapêutico, com a medicação citada, ou Interferon Peguilado, dura pelo menos um ano. Embora esse tratamento possa controlar a multiplicação do vírus, ele não garante a cura completa da infecção crônica. Pesquisas estão em andamento para desenvolver novos tratamentos. Bulevirtida, um inibidor de entrada viral, está disponível na Europa e mostrou-se promissor em ensaios clínicos. Outros medicamentos, como inibidores de prenilação, também estão sendo estudados (KUMAR, 2022).

Hepatite E:

A Hepatite E é uma infecção viral que geralmente se resolve sozinha, a condução clínica foca principalmente em cuidados de suporte. Isso inclui repouso, hidratação adequada e uma dieta balanceada. Não há medicamentos antivirais específicos aprovados para a Hepatite E, e a maioria dos pacientes se recupera sem tratamento específico dentro de algumas semanas a meses (PARANÁ & SCHINONI, 2002).

CONCLUSÃO

A partir da discussão transcorrida, foi possível observar as variações dos quadros clínicos das hepatites. Em especial, mencionou-se as de causa virais, as quais estão associadas a diferentes agentes etiológicos e possuem um caráter multifacetado, haja vista a variedade de fatores de virulência e as suas implicações patológicas.

Denota-se que com o avanço dos métodos diagnósticos e o surgimento de diferentes opções terapêuticas os casos de inflamações hepáticas provocadas por vírus têm diminuído em

um contexto global. Contudo, as disparidades socioeconômicas presentes nas diferentes realidades nacionais acarretam uma maior distribuição dos patógenos, principalmente, em países mais pobres, tendo em vista a dificuldade em detectar e em tratar de forma eficiente os pacientes acometidos.

Os anti-retrovirais desempenham um papel importante no tratamento das Hepatites B, C e D, o que demonstra a relevância do surgimento

de opções terapêuticas variadas que auxiliam no manejo da doença. Assim, auxiliando na contenção da cronicidade do quadro patológico. Dessa maneira, percebe-se não só a importância de um aprofundamento por parte dos profissionais da saúde acerca das variações entre os tipos de Hepatites Virais, mas também das maneiras pelas quais se deve agir mediante a apresentação de sintomatologia característica em pacientes na rotina clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Z. A. *et al.* Histopatologia da hepatite de Lábrea. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 16, n. 1, p. 31–40, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821983000100005>.
- AFZAL, M. S.; AHMED, T.; ZAIDI, N. US S. S. Comparison of HCV Prevalence in Pakistan and Iran; An Insight into Future. *Hepatitis Monthly*, v. 14, n. 1, 12 jan. 2014. DOI: <https://doi.org/10.5812%2Fhepatmon.11466>.
- APPLEGATE, T. L.; FAJARDO, E.; SACKS, J. A. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 32, n. 2, p. 425–445, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.02.010>.
- ASLAN, A. T.; BALABAN, H. Y. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, v. 26, n. 37, p. 5543–5560, 7 out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5543>
- BEYRER, C. *et al.* High HIV, hepatitis C and sexual risks among drug-using men who have sex with men in northern Thailand. *AIDS*, v. 19, n. 14, p. 1535–1540, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000183122.01583.c7>.
- BENSABATH, G. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis: Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon basin. *JAMA*, v. 258, n. 4, p. 479, 1987. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03400040077025>.
- BLUM, H. E.; GEROK, W.; VYAS, G. N. The molecular biology of hepatitis B virus. *Trends in Genetics*, v. 5, p. 154–158, 1989. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(89\)90057-7](https://doi.org/10.1016/0168-9525(89)90057-7).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2019
- BRUGGMANN, P. *et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis*, v. 21, n. s1, p. 5–33, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.12247>.
- CHEN, L. Y. *et al.* Hepatitis D: challenges in the estimation of true prevalence and laboratory diagnosis. *Gut Pathogens*, v. 13, n. 1, p. 66, 30 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00462-0>.
- CHISARI, F. V.; ISOGAWA, M.; WIELAND, S. F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathologie-biologie*, v. 58, n. 4, p. 258–266, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.patbio.2009.11.001>.
- CRONST, J. *et al.* Acute-on-Chronic Liver Failure: Diagnóstico ao Transplante Hepático. *Brazilian Journal of Transplantation*, v. 25, n. 3, 2022. DOI: https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.460_pt.
- DUARTE, G. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, n. spe1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100016.esp1>.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, n. 4, p. 473–487, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000400010>.
- FONSECA, J. C. F. Histórico das hepatites virais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 3, p. 322–330, jun. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000300022>.

FONSECA, J. C. F. Hepatite D. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 35, n. 2, p. 181–190, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000200009>.

GUVENIR, M.; ARIKAN, A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. Polish Journal of Microbiology, v. 69, n. 4, p. 391–399, 1 dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.33073%2Fpjm-2020-044>.

HOPE, V. D. *et al.* Prevalence of, and risk factors for, HIV, hepatitis B and C infections among men who inject image and performance enhancing drugs: a cross-sectional study. BMJ Open, v. 3, n. 9, p. e003207, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003207>.

HOUGHTON, M. Hepatitis C virus. In: FIELDS, B.N; KNIPE, D.M; HOWLEY, P.M. Fields Virology. 3. ed.; Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 1035 - 1058.

JEONG, S.-H.; LEE, H.-S. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. Intervirology, v. 53, n. 1, p. 15–19, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1159/000252779>.

JILANI, N. *et al.* Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 22, n. 5, p. 676–682, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04913.x>.

KAO, J.-H.; CHEN, D.-S. Global control of hepatitis B virus infection. The Lancet Infectious Diseases, v. 2, n. 7, p. 395–403, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00315-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00315-8).

KAMAR, N. *et al.* Hepatitis E Virus Infection. Clinical Microbiology Reviews, v. 27, n. 1, p. 116–138, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.00057-13>.

KUMAR, S. Causas da hepatite. New Jersey, 2022. Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbi%C3%A1ticos-e-biliares/hepatite/causas-da-hepatite#Causas-comuns_v21346545_pt. Acesso em: 11 maio 2024.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins Patologia Básica. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2018.

LHOMME, S. *et al.* Hepatitis E Pathogenesis. Viruses, v. 8, n. 8, p. 212, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fv8080212>.

LHOMME, S. *et al.* Manifestações Clínicas, Patogênese e Tratamento de Infecções pelo Vírus da Hepatite E. Journal of Clinical Medicine, 2020.

LIANG, T. J. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology, v. 49, n. S5, p. S13–S21, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.22881>.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. Natural History of Hepatitis C. Gastroenterology Clinics of North America, v. 44, n. 4, p. 717–734, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.gtc.2015.07.003>.

LONGO, D. L.; FAUCI, A. S. (org.). Gastrenterologia e hepatologia de Harrison. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. ISBN 9788580554410.

MATHENY, S. C.; KINGERY, J. E. Hepatitis A. American Family Physician, v. 86, n. 11, p. 1027–1034; quiz 1010-1012, 1 dez. 2012.

MENESES, A. J. *et al.* Hepatites virais de potencial cronicidade. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 4, p. 1543–1557, 2024.

VISWANATHAN, R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): a critical study-epidemiology. 1957. The National Medical Journal of India, v. 26, n. 6, p. 362–377, 2013.

NASCIMENTO, G. M.; NASTRI, A. C. DE S.; DUARTE, M. I. S. HEPATITE B AGUDA: IMUNOPATOGENESE. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, v. 22, p. 115–116, 2018.

NIH. LiverTox. Hepatitis C (HCV) Agents. LiverTox, Maryland, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548885/>. Acesso em: 8 jun. 2024.

NGUYEN, M. H. *et al.* Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clinical microbiology reviews*, v. 33, n. 2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.00046-19>.

PARANÁ, R.; SCHINONI, M. I. Hepatite E. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, n. 3, p. 247–253, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000300009>.

PRASIDTHARTHSINT, K., STAPLETON, J. T. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Viral Hepatitis. *Gastroenterology clinics of North América*, v. 48, p. 259-279, jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.007>.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO (PNUD); INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA); FUNDAÇÃO JOÃO PINHEIRO (FJP). *Desenvolvimento humano nas macrorregiões brasileiras: 2016*. Brasília, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/6217/1/Desenvolvimento%20humano%20nas%20macrorregi%C3%B5es%20brasileiras.pdf>. Acesso em: 7 jun. 2024.

SARASWAT, V. A. *et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2. *J Viral Hepat.*, v. 22, p. 6–25, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.12350>.

SCARPONI, C. F. O. *et al.* Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, p. e20180289, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0289-2018>.

SILVA, A. L. *et al.* Hepatites virais: B, C e D: atualização. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v. 10, n. 3, p. 206–218, 2012.

SILVA, T. G. Q. *et al.* Atualização em hepatite b: revisão bibliográfica / Update on hepatitis b: a bibliographic review. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 12, p. 97930–97946, 15 dez. 2020.

SOUSA, L. F. O. *et al.* Hepatitis mortality in Brazil and regions, 2001–2020: temporal trend and spatial analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, p. e230029, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720230029>.

TAKUISSU, G. R. *et al.* Occurrence of hepatitis A virus in water matrices: A systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*, v. 20, n. 2, p. 1054, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20021054>.

TEIXEIRA, L. M. *et al.* *Acute pancreatitis*. Acta méd. Porto Alegre, 2016.

TESHALE, E. H. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World Journal of Hepatology*, v. 3, n. 12, p. 285, 2011. DOI: <https://doi.org/10.4254%2Fwjh.v3.i12.285>.

VARELLA, D. *Estação Carandiru*. São Paulo: Companhia das Letras, 1999.

VAUGHAN, G. *et al.* Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, v. 21, p. 227–243, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.10.023>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Hepatitis A. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.

ZUMLA, A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *The Lancet infectious diseases*, v. 10, n. 5, p. 303–304, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016%2FS1473-3099\(10\)70089-X](https://doi.org/10.1016%2FS1473-3099(10)70089-X).



Capítulo 2

GASTRITE AGUDA E CRÔNICA: UMA REVISÃO SOBRE A PATOLOGIA E SUA CORRELAÇÃO COM OS HÁBITOS ALIMENTARES

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA¹
IGOR MACIEL SILVA¹
ADRIANA CALIXTO DE MORAES¹
DOUGLAS GUIMARÃES BRITO²
LOWHANA FARIAS SIQUEIRA³
LUCAS PEREIRA DE OLIVEIRA FRANCO⁴
THEREZA MARIA TAVARES SAMPAIO⁵
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO⁵

1. Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.
2. Discente - Medicina da Universidade Estadual do Ceará - UECE, Crateús, Ceará, Brasil.
3. Discente - Medicina da Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral - UFC, Sobral, Ceará, Brasil.
4. Discente - Enfermagem da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte - FMJ, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.
5. Docente - Medicina da Universidade Federal do Cariri, – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

Palavras Chave: Gastrite; Alimentação; Saúde Pública.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.2

INTRODUÇÃO

O termo “gastrite” obteve sua primeira utilização por Stahl, em 1728. Em 1842, foi Cruveilhier que descreveu a relação da gastrite com o surgimento de câncer gástrico. No início do século XX, a gastrite era estudada somente por vias cirúrgicas. Contudo, com a inserção da endoscopia flexível por Basil Hirschowitz, em 1957, ocorreu uma revolução nos estudos histológicos e na detecção de alterações da parede estomacal, permitindo uma melhor observação e parametrização dos casos analisados (ZATERKA *et al.*, 2016).

A Gastrite compreende uma inflamação da mucosa estomacal, a qual representa a resposta do estômago a uma agressão. O diagnóstico é realizado primordialmente por histopatologia, sendo a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) o fator etiológico mais frequentemente associado à condição. A vasta maioria dos indivíduos infectados pela bactéria citada tendem a desenvolver a forma aguda da doença, sendo resolvida sem intervenção externa. Contudo, após um quadro agudo, grande parcela dos casos evolui para Gastrite Crônica ativa (ZATERKA *et al.*, 2016).

A presença de hábitos diários deletérios oriundos do estilo de vida individual, a exemplo de tabagismo, alcoolismo, ansiedade, estresse e nutrição inadequada, interage como agente etiológico para o surgimento de quadros de gastrite (Ddine, 2012). Dessa maneira, faz-se imperiosa a análise das características alimentares dos indivíduos para averiguar não só a relação entre tal aspecto e o surgimento de casos de gastrite, mas também o seu quadro evolutivo.

Embora não exista uma classificação universalmente aceita, é necessário englobar as variações histológicas e os fatores etiológicos relativos aos diferentes tipos de gastrite, analisando suas sintomatologias. Dentre as mais co-

nhecidas divisões, estão presentes a gastrite aguda, a gastrite crônica (não atrofica e atrofica) e as gastrites especiais (AZER; AWOSIKA; AKHONDI, 2023).

A prevalência epidemiológica da *H. pylori* em adultos que pode levar aos casos de gastrite é de aproximadamente 30% nos Estados Unidos da América (EUA) e em outros países desenvolvidos, valor reduzido quando comparado aos países em desenvolvimento, a exemplo do Brasil, onde esse índice percentual pode chegar a mais de 80%. A bactéria geralmente é adquirida na infância, a qual, em alguns casos, é contraída a partir dos pais, com maior frequência materna (LONGO & FAUCI, 2015).

Os países desenvolvidos possuem uma menor incidência, isso é resultado, em parte, não só da menor infecção materna, como também da maior acessibilidade à antibioticoterapia. Além disso, não existe um consenso estabelecido acerca de qual é o principal meio de transmissão do agente infeccioso seja por via fecal-oral, seja por via oral. Porém, é de conhecimento geral que a bactéria é facilmente cultivada em materiais de vômito e refluxo gastroesofágico, e com maior dificuldade a partir de fezes (LONGO & FAUCI, 2015).

Além dos quadros infecciosos causados por bactérias, a gastrite também pode se desenvolver devido aos hábitos dietéticos desregulados, principalmente, pelo consumo de bebidas alcoólicas e de substâncias corrosivas (em sua maioria, alimentos com alto teor de acidez). A utilização prolongada de ácido acetilsalicílico (AAS) e de anti-inflamatórios (corticosteróides) também está atrelada ao desenvolvimento da patologia. No quadro clínico geral, a sintomatologia mais comum encontrada é a presença de dor epigástrica com irradiação para região retroesternal, azia, náuseas, vômito, perda de apetite e, em casos graves, hemorragia digestiva

alta (NÚCLEO DE TELESSAÚDE RIO GRANDE DO SUL, 2010).

O presente trabalho buscou expor as diversificações de quadros clínicos de Gastrite Aguda e Crônica, revelando elementos fisiopatológicos, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas, além de apresentar um recorte epidemiológico e as possibilidades terapêuticas.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura através de publicações científicas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), no período atemporal. Ademais, no intuito de contextualizar melhor a temática principal, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Na busca no banco de dados, foram empregadas as seguintes palavras-chave: "*Gastritis*", "*Signs and symptoms*", "*Diagnostic*" e "*Brazil*". Para a interseção das palavras, adotou-se a expressão booleana "*AND*". Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: (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 descartados comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não tratavam do objeto de estudo da pesquisa.

A pesquisa envolveu a aplicação de filtros nos campos de título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi examinado, por completo, sendo suas informações organizadas em uma planilha que incluiu o ano de publicação, os autores, a base de dados e a 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

Epidemiologia:

A gastrite, nos estudos epidemiológicos, costuma ser diferenciada entre autoimune ou associada à infecção por *H. pylori*, mesmo que a primeira possa cursar com a infecção pela bactéria em questão, gerando um agravamento do quadro. É interessante ressaltar que a Gastrite Atrófica Metaplásica Autoimune (GAMA) é significativamente menos frequente que a gastrite associada à infecção por *H. pylori*, uma vez que a primeira tem prevalência estimada entre 0.5% e 2% na população. Ademais, é interessante destacar que essa dado aumenta com a idade e com a presença de outras condições imunológicas, como as doenças autoimunes da tireóide, haja vista que relatos científicos apontam que um terço desses pacientes apresentam gastrite na forma autoimune (RUSTGI; BIJLANI; SHAH, 2021).

A prevalência de GAMA também varia de acordo com o sexo, uma vez que a literatura demonstra que mulheres possuem maior prevalência da enfermidade em comparação aos homens (SHAH *et al.*, 2021). Além disso, são considerados pacientes de risco para a doença aqueles que possuam *Diabetes Mellitus* tipo I. Um estudo científico revela que a chance de pacientes DM1 desenvolverem a doença, se comparado com a população geral, é de 3 a 5 vezes maior (RUSTGI; BIJLANI; SHAH, 2021).

Estudos populacionais de nível global em pacientes que passaram por esofagogastroduodenoscopia com biópsia mostraram que há va-

riações na prevalência da gastrite associada à fatores étnicos, na qual a incidência era maior em hispânicos não identificados como brancos (2,7%), enquanto permanecia em aproximadamente 1% entre autodeclarados brancos, asiáticos e afro-americanos (RUSTGI; BIJLANI; SHAH, 2021).

A infecção por *H. pylori* é descrita na população mundial com mais de 50% de indivíduos infectados pelo agente, sobretudo, em países em desenvolvimento devido às precárias condições de higiene, moradias altamente conturbadas, pobres condições sanitárias e má qualidade da água para consumo. Desse modo, a bactéria é compreendida como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças gástricas, como a gastrite delineada pelo estudo em questão. Ademais, é interessante ressaltar a resistência bacteriana notável da *H. pylori* como um fator de preocupação para o cenário epidemiológico das doenças gástricas associadas ao patógeno, pois dificulta a sua erradicação com os protocolos vigentes de antibioticoterapia (XU *et al.*, 2022).

Outrossim, há um desbalanceamento da prevalência da infecção por *H. pylori* relacionada aos índices socioeconômicos nacionais. No qual os países desenvolvidos possuem uma taxa de 30% de contaminação, ao passo que os em desenvolvimento, apresentam cerca de três vezes mais quando comparado com o anterior.

Por fim, assim como as demais doenças do trato gastrointestinal, os hábitos de vida possuem relevância na hora da determinação epidemiológica da gastrite. Nesse viés, estudos observacionais mostraram que o hábito de fumar é capaz de agravar o prognóstico da enfermidade (YUAN *et al.*, 2023).

Etiopatogenia:

O termo “gastrite” abrange todos os processos inflamatórios que afetam o estômago, conforme confirmado por avaliação histológica. Essa definição destaca a complexidade da doença, enfatizando a importância não apenas das células inflamatórias observadas em amostras de biópsia, mas também das alterações histopatológicas indicativas de inflamação crônica (GUDEJ *et al.*, 2021).

Nesse sentido, é importante destacar que essas alterações de longa duração servem como terreno fértil para o início e a progressão de lesões neoplásicas dentro do estômago. Essas mudanças podem surgir a partir da inflamação aguda ou crônica, progredindo através de Gastrite Atrófica Crônica, Metaplasia Intestinal, displasia e Neoplasia Intraepitelial, representando um risco para transformação maligna (Y-ANG & HU, 2022).

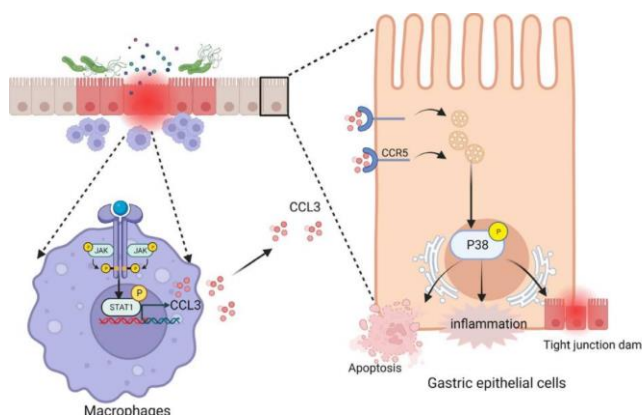
A etiologia da gastrite abrange uma interação multifacetada de fatores, entre os quais o papel de agentes infecciosos, especialmente a *Helicobacter pylori*, se destaca. O agente é uma bactéria gram-negativa em forma de espiral, que se espalha predominantemente através das vias oral-oral e fecal-oral, frequentemente estabelecendo infecção durante a infância de forma precoce. Sua habilidade de colonização persistente é enfatizada por sua capacidade de manipular as respostas imunes do hospedeiro, levando a danos e inflamação na mucosa. Consequentemente, a gastrite por *H. pylori* se sintetiza como uma doença infecciosa, manifestando-se como uma condição crônica em um espectro de gravidade em quase todos os indivíduos infectados pela bactéria mencionada (Y-ANG & HU, 2022).

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria que se adapta ao ambiente ácido do estômago e pode persistir por anos na mucosa gástrica. A infecção por essa bactéria está associada à infla-

mação crônica da mucosa gástrica, devido à resposta imune do hospedeiro e à produção de substâncias tóxicas pela bactéria, como a urease. Urease é uma enzima produzida por diversas espécies bacterianas, incluindo flora normal, não patogênicos e patogênicos como *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Helicobacter spp* e *Helicobacter pylori*. A urease é central no metabolismo e virulência do *Helicobacter pylori*, importante para a colonização na mucosa gástrica. A urease catalisa a hidrólise da ureia em amônia e carbamato. Este produto de amônia pode ser examinado pelo teste de biópsia de urease e teste de respiração de ureia, como o Teste de Respiração de Ureia (KOLOPAKING, 2022).

A **Figura 2.1** representa o mecanismo de dano à mucosa gástrica causado pela CCL3, uma substância que é secretada por macrófagos infectados pela *H. pylori*. Este processo começa quando a bactéria induz os macrófagos a expressarem a quimiocina CCL3. Esta indução ocorre através da via de sinalização JAK1-STAT1, um caminho intracelular que regula a resposta imune (WEI *et al.*, 2024).

Figura 2.1 Mecanismo de dano à mucosa gástrica causado pela CCL3



Uma vez secretada, a CCL3 desempenha um papel crucial na interrupção da barreira mucosa gástrica. Este dano é mediado pela fosforilação da proteína P38, um processo bioquímico que ativa uma série de respostas celulares. A interrupção da barreira mucosa torna o tecido gástrico mais vulnerável a lesões e infecções, contribuindo para a patogênese associada à infecção pela *H. pylori*. (WEI *et al.*, 2024).

Ao entender a fisiopatologia da doença, é imperativo considerar a classificação da patologia inflamatória, que muitas vezes se baseia em critérios temporais distinguindo entre formas agudas e crônicas. No entanto, é digno de nota que essa classificação é principalmente clínica, e termos como “agudo” e “crônico” devem ser usados com cautela nos relatórios histológicos. Como enfatizado por Hunt *et al.* (2015), a maioria dos casos de gastrite que requerem exame histológico se manifestam como formas crônicas, tornando confuso o uso de “agudo” para descrever a inflamação neutrofílica.

Em vez disso, uma classificação baseada na etiologia, conforme defendido por Pennelli *et al.* (2020), oferece uma compreensão mais detalhada da patologia abordada, particularmente ao reconhecer os diversos fatores etiológicos que contribuem para sua evolução em direção à atrofia. A **Tabela 2.1** apresenta uma síntese desses fatores etiológicos, oferecendo esclarecimentos sobre a diversidade do desenvolvimento da gastrite.

Tabela 2.1 Classificação da gastrite quanto à etiologia.

Classificação	Etiologia
Aguda	Medicamentos, estresse induzido, uremia, isquemia, choque, agentes corrosivos, radiação, certos alimentos, sepse, trauma, certas infecções, alcoolismo agudo, queimaduras graves, refluxo alcalino-biliar, cirurgia major, falência de múltiplos órgãos, hipertensão portal, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória, aumento da pressão intracraniana.
Gastropatia reativa (química)	Endotóxica (refluxo alcalino-biliar, uremia) Exotóxica (medicamentos - AINEs, álcool) Estresse induzido
Crônica	<i>Helicobacter pylori</i> (e <i>H. heilmannii</i>) Autoimune Gastrite Crônica <i>H. pylori</i> Negativa Linfocítica Colágena Eosinofílica (induzida por alimentos) Radiação
Especial	Doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) Bacteriana (sífilis, tuberculose, infecções rickettsiais) Viral (CMV e HSV) Fúngica (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> e <i>Torulopsis glabrata</i>) Parasitária (<i>Anisakis</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Giardia</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Schistosoma</i>) Idiopática
Granulomatosa	Doença de Crohn Sarcoidose Granulomas de alimentos e bário
Hipertrofias gastropáticas	Doença de Ménétrier, Síndrome de Zollinger-Ellison, Gastropatia hipertrofica hipersecretora (com perda de proteínas; associada à <i>H. pylori</i>) Isquêmica, Ectasia Vascular Antral (Estômago em Forma de Melancia), Gastropatia Hipertensiva Portal (Gastropatia Congestiva), Varizes, Angiodisplasia, Artéria Calibre-Persistente (Lesão de Dieulafoy); Telangiectasias Associadas à Hemodiálise
Vasculopatias gástricas	Doença Inflamatória Intestinal, Amiloidose, Diabetes, Mastocitose, Síndrome de Sjögren, Hipercalcemia, Siderose
Envolvimento gástrico em doenças sistêmicas	

Fonte adaptada de Pennelli *et al.* (2020); Livzan *et al.* (2021); Yasir (2019).

A Gastrite Aguda, conforme delineado por Azer; Awosika; Akhondi (2023), manifesta-se como uma inflamação temporária da mucosa gástrica, frequentemente desencadeada pelo estresse na mucosa gástrica e apresentando sintomas hemorrágicos ou não hemorrágicos. Essa condição pode surgir de uma multiplicidade de fatores, incluindo uremia, isquemia, choque, agentes corrosivos, medicamentos, radiação, trauma, queimaduras graves, sepse ou refluxo al-

calino-biliar. Além disso, certas infecções, como enterovírus, podem induzir um episódio autolimitado de gastrite.

Ademais, os hábitos alimentares têm um papel crucial no desenvolvimento e agravamento da gastrite. Nesse sentido, os comportamentos dietéticos desregulados com ingestão de alimentos gordurosos, condimentados e processados promovem o aumento da inflamação gástrica, devido à estimulação excessiva da produ-

ção de ácido clorídrico e ao comprometimento da integridade da mucosa gástrica. O ácido clorídrico desempenha um importante papel na fisiologia gástrica, sendo regulado por diferentes feedbacks positivos e negativos. A desregulação da produção de ácido está relacionada com o surgimento de várias patologias no caso de hipocloridria, assim como hipercloridria (CRAFA *et al.*, 2023).

A ingestão de alimentos gordurosos, por exemplo, pode retardar o esvaziamento gástrico, resultando em uma maior exposição do estômago ao ácido gástrico e a outros agentes irritantes. Essa exposição prolongada pode danificar a mucosa gástrica, levando a um estado inflamatório crônico. Além disso, alimentos condimentados, ricos em especiarias como pimenta, podem irritar diretamente a mucosa gástrica, exacerbando a inflamação existente e piorando os sintomas da gastrite (CRAFA *et al.*, 2023).

O consumo frequente de alimentos processados, que são ricos em conservantes, corantes e outros aditivos químicos, também contribui significativamente para a inflamação gástrica. Esses aditivos podem ser irritantes para a mucosa gástrica, comprometendo sua função de barreira e facilitando a penetração de agentes nocivos, como o ácido clorídrico e enzimas digestivas, que agravam o quadro de gastrite (CRAFA *et al.*, 2023).

O consumo excessivo de álcool é outro fator determinante no desenvolvimento da gastrite. O álcool tem um efeito irritante direto sobre a mucosa gástrica, podendo causar inflamação aguda ou crônica. Além disso, o etanol pode aumentar a permeabilidade da mucosa gástrica, facilitando a penetração de agentes infecciosos, como a bactéria *Helicobacter pylori*, que é um importante fator etiológico na gastrite crônica. Inúmeros estudos evidenciam que o álcool e medicamentos são agentes nocivos para a mu-

cosa gástrica e exercem seus efeitos típicos, como também os episódios de refluxo, ocorrendo lesão gástrica crônica (DDINE *et al.*, 2012).

Portanto, a combinação de hábitos alimentares desregulados, consumo de substâncias irritantes como álcool e tabaco, e a infecção por *Helicobacter pylori* cria um ambiente propício para o desenvolvimento e perpetuação da inflamação gástrica. Ao todo, os fatores etiológicos da gastrite crônica se resumem à dieta inadequada, tabagismo, alcoolismo, medicamentos e ingestão de substâncias corrosivas, estresse por traumas, procedimentos cirúrgicos, septicemia, insuficiência hepática, irradiação do estômago e infecções sistêmicas e também a *H. pylori* (DDINE *et al.*, 2012).

Manifestações Clínicas:

A gastrite é uma condição clínica decorrente de um processo inflamatório na mucosa gástrica, frequentemente associada à infecção por a bactéria *Helicobacter pylori* como o agente causal e, por conseguinte, desencadeante dos principais sinais e sintomas da doença. Nesse sentido, a presença de manifestações clínicas se dá, principalmente, relacionada aos comportamentos alimentares dos pacientes, com o consumo de alimentos ricos em cafeína, ácidos, gasificados e/ou com fermentados. Na literatura, a idade avançada também é um fator característico na expressão de sintomas da enfermidade (ZUZKEK *et al.*, 2024).

A sintomatologia da doença é diversa e bastante inespecífica quando comparada a outras patologias que acometem o trato gastrointestinal, como a DRGE e a Úlcera Péptica. Assim, a gastrite apresenta uma divisão sistemática, em aguda e crônica, de acordo com a evolução e a continuidade do processo inflamatório sendo que ambas são heterogêneas e de grande prevalência na sociedade ocidental (SEO *et al.*, 2023).

A História Natural da Doença cursa com o surgimento de náuseas e vômitos, distensão abdominal e, principalmente, a dor epigástrica de intensidade progressiva e sem irradiação para as demais regiões do abdômen. Ademais, há o surgimento de manifestações, semelhantes à Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), com a presença da azia/regurgitação ácida, decorrente de um desequilíbrio de fatores de agressão e de proteção péptica (íons H^+ , proteção mucosa, secreção de HCO_3 e os hormônios gástricos: o pepsinogênio I e II e a gastrina) (SEO *et al.*, 2023).

A enfermidade tem base em duas grandes síndromes gastrointestinais: a dispepsia funcional, tipicamente descrita pelos pacientes como a “*indigestão*”, por conta do estímulo álgico na mucosa inflamada e dificuldade da mistura do conteúdo alimentar e a outra seria a Síndrome do Desconforto Pós-Prandial (SPD), *consequência do distúrbio anterior*, que consiste no imaginário do popular como a plenitude, “*sensação de empachamento*”. Ainda assim, vale ressaltar também que não necessariamente todos os indivíduos com o processo infeccioso desenvolvem tais sintomas. Segundo estudos científicos, cerca de 40% da população com a doença é assintomática e tem testes positivos para a presença da *H. pylori* (Zuzek *et al.*, 2024).

A infiltração histológica de células inflamatórias, pelos leucócitos e quimiocinas, resulta, no local, o crescimento secundário de uma lesão, com a presença dos sinais típicos da inflamação (o rubor, a hiperemia, o edema e a dor). A erosão do tecido também pode ocorrer, ocasionando, ainda episódios de sangramento. Esse processo de dano-reparo, pode resultar no surgimento de uma complicação da doença que é o surgimento de úlceras gástricas, as quais podem perfurar e acarretar em quadros mais severos, sobretudo, numa anemia ferropriva ou ainda em

infecções do revestimento da cavidade abdominal (peritonite) (KIM *et al.*, 2023).

O processo de dano contínuo pode aumentar os sinais semiológicos da dor que não alivia a defecação, em critérios de Roma III, principalmente quando ocorre sangramento gástrico. As apresentações esperadas são ligadas a quadros de hematêmese e melena, embora seja uma Hemorragia Digestiva Alta, alguns pacientes podem ter quadros de hematoquezia na condição aguda somada a uma anorexia, fadiga, fraqueza e vertigem. Enquanto que a crônica cursa com a atrofia da musculatura gástrica e o desenvolvimento de metaplasia local, com a possibilidade do avanço para um Câncer de Estômago (ZUZEK *et al.*, 2024).

Por fim, uma das complicações decorrentes do quadro clínico é a alteração da morfologia funcional do órgão gástrico, ou seja, o estreitamento do antro-pilórico que funciona como a saída anatômica do conteúdo estomacal. Essa eventualidade é mais lenta e se dá pela formação de tecido cicatricial e, consequentemente, uma estenose da saída gástrica. As manifestações mais típicas são: a sensação de empachamento, as náuseas e os vômitos (KIM *et al.*, 2023).

Diagnóstico:

Dentre os principais métodos diagnósticos para a Gastrite destacam-se a endoscopia e a biópsia (Garcés-Durán *et al.*, 2023), além dos testes não invasivos, que são relevantes principalmente para diagnóstico de Gastrite Autoimune (Di Mario & Cavallaro, 2008), os quais utilizam exames de imagem, amostras gástricas e testes sorológicos respectivamente. Nesse viés, cabe mencionar que os sinais clínicos não são suficientes para direcionar a confirmação da doença, sendo, para tal, necessário o uso da endoscopia com estudo histopatológico para averiguar a inflamação na maior parte dos ca-

sos, bem como realizar a estratificação de risco dada o grau da lesão (SHAH *et al.*, 2021).

O estadiamento da lesão gástrica é um método de classificação do avanço dessa enfermidade e de sua associação com o risco de desenvolvimento de Câncer Gástrico. O sistema OLGA, observe o **Tabela 2.2**, é um dos mais utilizados e categoriza a enfermidade em 5 estágios, relacionados ao risco de câncer de forma crescente (PENNELLI, 2020).

A diferença entre a constituição glandular existente e a esperada para determinado sítio anatômico do estômago ou a substituição de unidades glandulares por unidades metaplásicas, atribui-se por pontuações que são avaliadas para determinar o escore de determinado pa-

ciente. Uma pontuação 1 é atribuída quando ocorre alteração de 1% a 30%, a pontuação 2 determina alterações entre 31% a 60% e a pontuação 3 acima de 60%. Em cada compartimento da mucosa gástrica, o escore é estabelecido como a média das deformações identificadas na mucosa antral *versus* mucosa oxíntica. A Gastrite de baixo risco compreende os estágios 0, I e II e a de alto risco os estágios III e IV (PENNELLI, 2020).

Por isso, é ideal que pelo menos 5 amostras sejam obtidas: (1) da curvatura maior e (2) menos do antro distal; (3) da menor curvatura na incisura angular; (4) da parede anterior e (5) posterior do corpo/ fundo proximal (PENNELLI, 2020).

Tabela 2.2 Estadiamento pelo Sistema Olga

Tipos de pontuação Pontuação geral de atrofia mucossecretora (do antro e da incisura angular)	Sistema de Estadiamento Olga			
	Pontuação geral de atrofia oxíntica (do corpo e do fundo)			
	0	1	2	3
0	—	Estágio I	Estágio II	Estágio II
1	Estágio I	Estágio I	Estágio II	Estágio III
2	Estágio II	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
3	Estágio III	Estágio III	Estágio IV	Estágio IV

Legenda determinação do estágio da enfermidade de acordo com estudo histopatológico.

Fonte adaptado de Pennelli *et al.* (2020).

Pacientes em estágios avançados dessa enfermidade devem ser submetidos a endoscopias regulares, a cada 3 anos geralmente, para que o possível desenvolvimento cancerígeno seja identificado de forma precoce (Shah *et al.*, 2021). Outros fatores clínicos, como histórico familiar, residência em regiões com altas taxas de infecção pela *H. pylori* e tabagismo também são condicionantes da frequência de realização desse exame (SHAH *et al.*, 2021).

A imagem endoscópica da Gastrite Flegmonosa Aguda, geralmente ocasionada por infecção pela *H. pylori*, está associada à mucosa avermelhada e edematosa, dobras gástricas inchadas, erosão, úlcera com esfacelo e adesão de mucopus que pode permitir ou não a detecção do patógeno. Teste de análise do suco gástrico precisam ser realizados para a adequação do tratamento (YAKAMI; YAGYU; BANDO, 2021).

A enfermidade gástrica causada em decorrência da infecção pela *H. pylori* está associada ao dano provocado na parede estomacal que acarreta a produção de anticorpos contra as células parietais, situação que pode progredir para a gastrite autoimune. No entanto, esse mecanismo ainda não está bem esclarecido (Ameidei *et al.*, 2003). Independente de sua origem, o diagnóstico é confirmado pela histopatologia. Quando características endoscópicas estão presentes, deve-se obter biópsias das áreas afetadas para confirmação histopatológica.

Achados Endoscópicos da Gastrite Autoimune:

Pode ser confundida com a anemia perniciosa, devido à falta de vitamina B12 que acarreta o surgimento de sintomas neurológicos em casos de longa data, e normalmente é identificada acidentalmente, quando da realização de uma endoscopia para investigar a causa de sintomas como: dispepsia, palidez, fraqueza e fadiga (HALL & APPELMAN, 2019).

Em biópsias que incluem amostras da mucosa antral e do corpo do estômago, a análise histopatológica inclui mucosa antral normal e mucosa inflamada e anormal no corpo, esses achados diferem de acordo com a fase de desenvolvimento da doença em que se encontra o paciente (HALL & APPELMAN, 2019).

A Gastrite Atrófica Multifocal é uma condição crônica com atrofia glandular semelhante à autoimune, considerada a precursora do adenocarcinoma gástrico e possui como agente causador a *H. pylori* em 75% dos casos. Apresenta atrofia, metaplasia glandular semelhante à gastrite autoimune, mas sem a hiperplasia de células ECL. Os Anticorpos séricos também estão ausentes (HALL & APPELMAN, 2019).

Diagnóstico Histopatológico - Gastrite Autoimune Crônica:

Após anos de inflamação da mucosa, as glândulas gástricas se retraem e podem ser substituídas por tecido conjuntivo (atrofia não metaplásica) ou se transformar em outro tipo de tecido epitelial. A gravidade e a distribuição das lesões pelo estômago determinam o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, dois sistemas de classificação são usados para esse tipo de análise - OLGA e OLGIM-, esses recursos são defendidos por diretrizes internacionais para a estratificação do risco de indivíduos diagnosticados com alterações na mucosa estomacal (SHAH *et al.*, 2021).

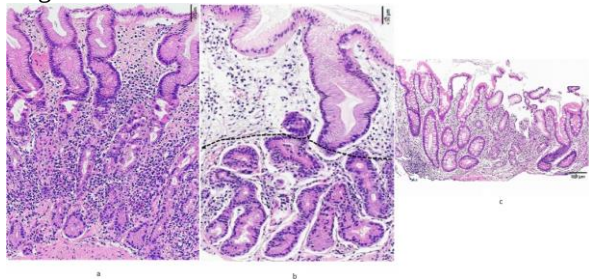
Os achados histopatológicos podem ser divididos em 3 fases: (Kamada *et al.*, 2023). Analise a **Figura 2.2** a seguir.

(1) Fase inicial: infiltração de linfócitos e plasmócitos de forma difusa na camada profunda da mucosa, entre as glândulas gástricas. Presença de células G com hiperplasia e observação de células parietais com inchaço, protrusão intraluminal e descamação.

(2) Fase Florida Avançada: A estrutura natural da glândula foi alterada, células parietais se apresentam em degeneração ou ausentes, hiperplasia de células ECL (tipo – enterocromafins neuroendócrina) observável e alongação das fovéolas gástricas acompanhado de encurtamento de glândulas gástricas.

(3) Fase Final Avançada: As glândulas intestinais apresentam metaplasia de forma moderada a intensa, com número de glândulas evidentemente reduzido e o alongamento das fovéolas gástricas em relação aos ductos das glândulas se torna muito evidente. Ademais, as células ECL se apresentam com hiperplasia acentuada.

Figura 2.2 Achados histopatológicos das diferentes fases da gastrite.



Legenda (a) fase inicial; (b) fase florida avançada, a linha tracejada representa a divisão entre foveólas gástricas (parte superior) e glândulas gástricas (parte inferior); (c) fase final avançada.

Fonte Kamada *et al* (2023).

Diagnóstico não Invasivo:

Para o Diagnóstico não Invasivo, usa-se uma amostra sanguínea do paciente para se realizar testes com biomarcadores, por meio dos testes dos níveis séricos de pepsinogênio 1 e 2 é possível prever a existência de gastrite de corpo trófico somente (radioimunoensaios e E-LISA). Felizmente, um teste mais completo existente hoje em dia, o GastroPanel, que possibilita a análise dos níveis sanguíneos de G-17 (gastrina-17) e um teste para existência da infecção para a *H. pylori* (anticorpos IgG) juntamente com os outros recursos já descritos, permite avaliação de atrofia também na região do antro e predições da acidez gástrica, características interessantes para a predição de gastrite nos pacientes (AGRÉUS *et al.*, 2012).

A perda de glândulas na região antral do estômago é acompanhada pela perda de células G, o que promove a diminuição da concentração plasmática de gastrina-17 tanto em jejum quanto em estímulo para sua produção. Um nível baixo de gastrina-17 no sangue em jejum pode indicar duas situações: uma atrofia avançada do antro ou uma acidez aumentada do intestino. Nesse sentido, ambas as situações são indicadores de um encaminhamento para a realização de uma endoscopia devido ao risco de desen-

volvimento de câncer (Sipponen & Maaros, 2015).

Outra possibilidade de diagnóstico seria a avaliação dos níveis séricos de autoanticorpos de fator intrínseco (IFA) e de células parietais (PCA), esses valores poderiam prever a existência de um quadro de gastrite a ser confirmada por exame gastroscópico-histológico. O nível de PCA tende a aumentar nas fases iniciais da enfermidade até atingir um nível máximo, depois disso, decresce em decorrência da degeneração das células parietais do estômago. Nesse sentido, tais recursos parecem vantajosos, apesar do custo elevado, dado que Lahner *et al* (2009) avaliou sua sensibilidade e especificidade como sendo de 81% e 90% (para PCA), e 27% e 100% (para IFA) respectivamente. A junção desses dois índices tem o potencial de selecionar pacientes em risco de desenvolver gastrite autoimune para investigação mais aprofundada.

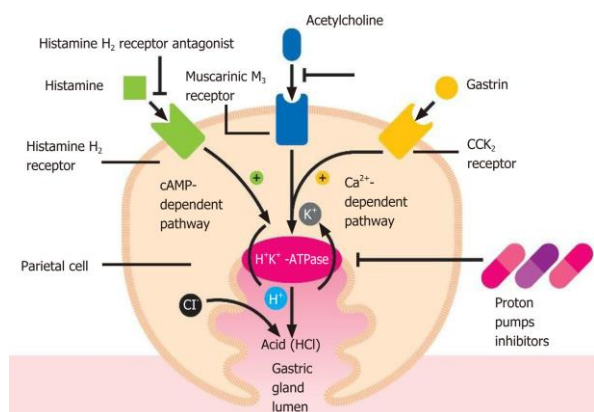
Tratamento por via oral:

As opções de tratamento para a gastrite envolvem o uso de fármacos por via oral para reduzir a produção do ácido gástrico que aumenta os níveis de lesão do estômago, ou seja, a classe dos antiácidos, como: o Bicarbonato de Sódio, o Carbonato de Cálcio, o Hidróxido de Alumínio e o Hidróxido de Magnésio são uma das escolhas terapêuticas. Entretanto, o uso indiscriminado e a longo prazo de tais drogas ainda é alvo de estudos, devido aos efeitos ainda não bem conhecidos (VASCONCELOS & SANTOS, 2023).

Outra classe medicamentosa são os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), utilizados para redução do pH ácido do meio e de forma secundária a isso, o interrompimento de sangramentos gástricos. Os IBPs são fármacos inibidores da secreção de ácido gástrico ao se ligar irreversivelmente, por meio de ligações covalentes, à

bomba ATPase hidrogênio-potássio que reside na superfície luminal da membrana celular das células parietais da mucosa gástrica (Melo *et al.*, 2021). Os IBPs têm o seguinte mecanismo de ação, demonstrado na **Figura 2.3**.

Figura 2.3 Atuação dos Inibidores da Bomba de Prótons



Legenda processo de ligação dos subprodutos à célula parietal com feedback positivo para a formação de HCl.
Fonte Zippi *et al* (2021).

Os principais fármacos dessa classe são: o Omeprazol, o Pantoprazol e o Esomeprazol. Cabe destacar ainda que, em casos de Hemorragia Digestiva Alta (HDA) do tipo não varicosa, o emprego dos IBPs é liberado na diretriz médica, contudo em casos de HDA do perfil varicosa, podem ser utilizados a Somatostatina, o Octreotide e a Terlipressina com o objetivo de diminuir a pressão endovascular que culmina no surgimento das varizes do esôfago, fenômeno ligado à perda de volume sanguíneo por hematemese ou melena nos pacientes com prognóstico mais avançado da patologia (SOBED, 2024).

No Quarto Consenso Brasileiro sobre Infecção por *H. pylori* (2019), foi definido as seguintes diretrizes farmacológicas para serem adotadas, confira na **Tabela 2.3** abaixo.

Tabela 2.3 Diretrizes Terapêuticas dos IBPs

Fármaco	Dosagem	Intervalo de administração
Omeprazol	20 mg	12/12 horas;
Lansoprazol	30 mg	12/12 horas;
Pantoprazol	40 mg	12/12 horas;
Rabeprazol	20 mg	12/12 horas;
Dexlansoprazol	60 mg	12/12 horas;
Esomeprazol	40 mg	12/12 horas;

Fonte adaptado de Mattos (2019)

A Amoxicilina é um antibiótico muito utilizado contra a infecção causada por *H. pylori*, esse fármaco da classe dos β -lactâmicos apresenta capacidade de causar lise na parede celular da bactéria levando a sua eliminação. Esse antibiótico foi criado a partir da adição de um grupo amino extra a uma penicilina, com o intuito de combater a resistência de diversas bactérias às penicilinas. A amoxicilina possui capacidade de se ligar a proteína de ligação a penicilinas, que é essencial para a realização da síntese da parede celular da bactéria. O anel β -lactâmico da amoxicilina é capaz de incluir um grupo acila ao domínio C-terminal da transpeptidase de ligação à penicilina, uma ligação irreversível impedindo a sintetização de peptidoglicano levando em último momento à lise e morte celular (Santiago *et al.*, 2023). No “Quarto Consenso Brasileiro sobre Infecção por *H. pylori*” (2019), foram definidos os seguintes protocolos de tratamento com antibióticos associados a outros fármacos, observe as **Tabelas 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 e 2.8**.

Tabela 2.4 Tratamento para erradicação da *Helicobacter pylori* de primeira geração

Fármaco	Dose	Intervalo de administração
IBPs	Dose plena	12/12 horas;
Amoxicilina	1000 mg	12/12 horas;
Claritromicina	500 mg	12/12 horas;
Subcitrate de Bismuto Coloidal	240 mg	12/12 horas;
Metronidazol	400 mg	8/8 horas;
Tetraciclina* ou Doxicilina**	500 mg* ou 100mg**	6/6 horas* ou 12/12 horas**;

Fonte adaptado de Mattos (2019).

Tabela 2.5 Tratamento para erradicação da *Helicobacter pylori* para os alérgicos à Penicilina

Fármaco	Dosagem	Intervalo de administração
IBPs	Dose plena	12/12 horas;
Claritromicina	500 mg	12/12 horas;
Levofloxacino	500 mg	24/24 horas;

Fonte adaptado de Mattos (2019).

Tabela 2.6 (1) Esquema terapêutico para erradicação da *Helicobacter pylori* de segunda e terceira geração

Fármaco	Dose	Intervalo de administração
IBPs	Dose plena	12/12 horas;
Amoxicilina	1000 mg	12/12 horas;
Levofloxacino	500 mg	24/24 horas;

Fonte: adaptado de Mattos (2019).

Tabela 2.7 (2) Esquema terapêutico para erradicação da *Helicobacter pylori* de segunda e terceira geração

Fármaco	Dose	Intervalo de administração
IBPs	Dose plena	12/12 horas;
Subcitrate de Bismuto Coloidal	240 mg	12/12 horas;
Furazolidona	200 mg	12/12 horas;
Amoxicilina	1000 mg	12/12 horas;

Fonte adaptado de Mattos (2019).

Tabela 2.8 (3) Esquema terapêutico para erradicação da *Helicobacter pylori* de segunda e terceira geração

Fármaco	Dose	Intervalo de administração
IBPs	Dose plena	12/12 horas;
Subcitrate de Bismuto Coloidal	240 mg	12/12 horas;
Levofloxacino	500 mg	24/24 horas;
Amoxicilina	500 mg	12/12 horas;

Fonte adaptado de Mattos (2019).

Na pesquisa desenvolvida por Asgari *et al* (2018), foi observado que o probiótico *L. rhamnosus* é eficaz contra a infecção pela *H. pylori* após terapia antibiótica, atuando como medida profilática.

A combinação de Atropina e Omeprazol colabora para aliviar os sintomas clínicos no tratamento da gastrite aguda e pode ser implementada na prática clínica. Futuros ensaios clínicos de alta qualidade em ambientes de grande escala são necessários para estabelecer e confirmar ainda mais a eficácia e segurança da combinação de atropina e omeprazol para o tra-

tamento de pacientes com gastrite aguda (LIN; CHEN; LIN, 2021).

Para pacientes com infecção por *H. pylori* persistente, a escolha da terapia antibiótica deve ser orientada pelo regime de tratamento inicialmente administrado. Sob esse viés, também deve ser incluído sais de bismuto no programa terapêutico, caso ainda não tenha sido utilizado. (ARANGO-GIL *et al.*, 2022).

No estudo realizado por Gudej *et al* (2021), foi observado benefícios da dieta com beta-glucanos de aveia na Gastrite Crônica em humanos, resultando em danos reduzidos à mucosa e melhorias nas concentrações fecais de SCFA (ácidos graxos de cadeia curta) e no metabolismo da glutathione sérica no sangue periférico e também nos parâmetros de defesa antioxidante. Sua ação é efetiva após 30 dias de uso, o que traz uma nova luz sobre o tratamento nutricional da enfermidade.

Por outras vias:

O tratamento endoscópico pode ser utilizado nos casos de hemorragia gástrica e tem como objetivo parar o sangramento e reduzir a chance de que ele aconteça novamente. Durante o procedimento, o médico especialista pode usar um endoscópio para aplicar substâncias que estancam o sangramento e colocar cliques ou realizar termocoagulação para bloquear os vasos sanguíneos responsáveis pela hemorragia. No caso da Hemorragia Digestiva Alta (HDA) de origem varicosa, o tratamento endoscópico envolve a ligadura elástica das varizes no esôfago ou a injeção de cola (cianoacrilato) nas varizes gástricas (SOBED, 2024).

O processo de tratamento endovascular é considerado seguro e possui baixos índices de mortalidade, complicações e menor tempo de internação. A revascularização cirúrgica é indicada para pacientes com menores índices de risco e os quais não obtiveram sucesso com os

métodos endovasculares e tratamento percutâneo. (Ribas *et al.*, 2023). O tratamento endovascular pode ser feito por diversas técnicas com o uso de molas, N-butil Cianoacrilato (NB-CA), Copolímero de Etileno e Álcool Vinílico (Onyx), Trombina e Stent Revestido (PRETTE JUNIOR *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Em síntese, esse estudo evidencia a complexidade e a diversidade dos quadros clínicos de Gastrite Aguda e Crônica. Foi possível observar que os elementos fisiopatológicos variam entre essas duas apresentações, influenciando diretamente nas manifestações clínicas e nos métodos diagnósticos aplicados. Além disso, a revisão demonstrou que a gastrite é um agravo multifacetado à saúde, tendo uma ampla gama de sinais e sintomas como, por exemplo: náuseas e vômitos, distensão abdominal, dor epigástrica, azia e demais manifestações clínicas que podem impactar severamente na qualidade de vida da população.

Ademais, o perfil e os recortes epidemiológicos apresentados revelaram a prevalência e a distribuição desta condição de saúde é nitidamente expressa nas sociedades em desenvolvimento no qual as condições sociais e econômicas como: raça, cor, sexo, moradia, saneamento básico, higiene, renda e escolaridade são fatores fortemente expressivos para o desenvolvimento de doenças em especial as gastrointestinais. Para além de contextos socioeconômicos indivíduos com doenças de base como *Diabetes Mellitus* tipo I tendem a ter alto risco de desenvolver esta condição de saúde reforçando ainda mais a importância de alguns fatores determinantes que contribuem para o aparecimento de problemas do aparelho digestivo, a saber: nutrição, estresse, uso de medicamentos e infecções causadas, particularmente, pela *Helicobacter pylori* na maioria dos casos.

Outrossim, as possibilidades de abordagem sindrômica indicam que o tratamento deve ser individualizado, levando em consideração os aspectos clínicos, assim como, as características relacionadas aos hábitos de vida dos enfermos. Outras condutas terapêuticas eficazes podem incluir também desde mudanças no estilo de vida, dietas, intervenções farmacológicas e, em casos mais específicos e graves, procedimentos não invasivos e invasivos, como exemplo o uso de amostras de sangue para avaliar os níveis séricos de pepsinogênio 1 e 2 e estudos histológicos para analisar a histopatologia do órgão e evidenciar o grau da lesão.

Portanto, ao sintetizar as diversas variações da gastrite, esse estudo reafirma a necessidade de uma compreensão ampliada, holística e integrada da patologia supracitada. Desse modo, promovendo uma prática clínica mais eficaz, embasada teoricamente e personalizada, levando em questão o agravo.

Com base nas evidências apresentadas, fica evidente que tanto a prevenção quanto o tratamento da gastrite exigem um olhar detalhado e atento às particularidades de cada paciente. Isso reforça a importância de estratégias que integrem a Ciência Médica e outras áreas da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ARANGO-GIL, I. S. *et al.* Rifabutina: terapia de resgate eficaz para la infección por *Helicobacter pylori*, revisión de la literatura actual. *Revista Médicas UIS*, v. 35, n. 1, 2022.

ASGARI, B. *et al.* HONEY-DERIVED *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* ALLEVIATES *HELICOBACTER PYLORI*-INDUCED GASTRO-INTESTINAL INFECTION AND GASTRIC INFLAMMATION IN C57BL/6 MICE: AN IMMUNO-HISTOLOGIC STUDY. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 55, p. 279–282, set. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-70>.

AMEDEI, A. *et al.* Molecular Mimicry between *Helicobacter pylori* Antigens and H⁺,K⁺-Adenosine Triphosphatase in Human Gastric Autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*, v. 198, n. 8, p. 1147–1156, 20 out. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1084%2Fjem.20030530>.

AZER, S. A.; AWOSIKA, A. O.; AKHONDI, H.. Gastritis. StatPearls, Treasure Island, FL, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>. Acesso em: 8 jun. 2024.

AYAKI, M. *et al.* Endoscopic and Upper Gastrointestinal Barium X-ray Radiography Images of Early-stage Autoimmune Gastritis: A Report of Two Cases. *Internal Medicine*, v. 60, n. 11, p. 1691–1696, 1 jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6328-20>.

AGRÉUS, L. *et al.* Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 47, n. 2, p. 136–147, 16 jan. 2012. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.645501>.

CRAFA, P. *et al.* PPIs and gastric cancer: any causal relationship? *Acta Biomed*, v. 94, n. 3, p. e2023096–e2023096, 14 jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.23750%2Fabm.v94i3.14105>.

DDINE, L. C. *et al.* Fatores associados com a gastrite crônica em pacientes com presença ou ausência do *Helicobacter pylori*. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 25, n. 2, p. 96–100, jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202012000200007>.

FISHER, J.; REES, C.; TAYLOR, K. INTRINSIC-FACTOR ANTIBODIES IN GASTRIC JUICE OF PERNICIOUS-ANÆMIA PATIENTS. *The Lancet*, v. 288, n. 7454, p. 88–89, jul. 1966. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)91811-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)91811-3).

GUDEJ, S. *et al.* Clinical Outcomes after Oat Beta-Glucans Dietary Treatment in Gastritis Patients. *Nutrients*, v. 13, n. 8, p. 2791, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082791>.

HALL, S. N.; APPELMAN, H. D. Autoimmune Gastritis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 143, n. 11, p. 1327–1331, nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0345-ra>.

HUNT, R. H. *et al.* The stomach in health and disease. *Gut*, v. 64, n. 10, p. 1650–1668, 4 set. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595>.

KAMADA, T. *et al.* Diagnostic criteria and endoscopic and histological findings of autoimmune gastritis in Japan. v. 58, n. 3, p. 185–195, 1 mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01954-9>.

KIM, G. H. *et al.* Efficacy and Safety of Fexuprazan in Patients with Acute or Chronic Gastritis. *Gut and Liver*, 15 fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl220457>.

KISHINO, M.; NONAKA, K. Endoscopic Features of Autoimmune Gastritis: Focus on Typical Images and Early Images. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 12, p. 3523, 19 jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11123523>.

KOLOPAKING, M. S. Urease, Gastric Bacteria and Gastritis. *Acta Medica Indonesiana*, v. 54, n. 1, p. 1, 8 abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398819/>.

KOTERA, T. *et al.* Early autoimmune gastritis presenting with a normal endoscopic appearance. *Clinical journal of gastroenterology*, v. 15, n. 3, p. 547–552, 7 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-022-01617-5>.

KRASINSKAS, A. M. *et al.* Oxyntic Mucosa Pseudopolyps. The American Journal of Surgical Pathology, v. 27, n. 2, p. 236–241, fev. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-200302000-00013>.

LAHNER, E. *et al.* Reassessment of Intrinsic Factor and Parietal Cell Autoantibodies in Atrophic Gastritis With Respect to Cobalamin Deficiency. The American Journal of Gastroenterology, v. 104, n. 8, p. 2071–2079, 2 jun. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.231>.

LIN, X.; CHEN, H.; LIN, Y.-N. The clinical efficacy and safety of atropine combined with omeprazole in the treatment of patients with acute gastritis: a systematic review and meta-analysis. Annals of Palliative Medicine, v. 10, n. 9, p. 9535543–9539543, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-21-1868>.

LIVZAN, M. A. *et al.* Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles. Diagnostics, v. 11, n. 11, p. 2113, 15 nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112113>.

LONGO, Dan L.; FAUCI, Anthony S. Gastreenterologia e hepatologia de Harrison. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. ISBN 978-85-8055-441-0.

MATTOS, L. A. G. J. Quarto Consenso Brasileiro sobre Infecção por H.Pylori. Disponível em: <https://socgastro.org.br/novo/2019/06/quarto-consenso-brasileiro-sobre-infeccao-por-h-pylori-3/>. Acesso em 13/06/2024.

MELO, I. DE O. *et al.* Inibidores da bomba de prótons e carcinogênese: uma revisão da literatura. Revista de Medicina, v. 100, n. 5, p. 479–485, 10 dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i5p479-485>.

NEUMANN, W. L. *et al.* Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 10, n. 9, p. 529–541, 18 jun. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.

NÚCLEO DE TELESSÁUDE RIO GRANDE DO SUL. **O que é gastrite? Quais as suas causas e sintomas?**. [S. l.]: Biblioteca Virtual em Saúde, 20 set. 2010. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/o-que-e-gastrite-quais-as-suas-causas-e-que-sintomas-provoca/>. Acesso em: 4 maio 2024.

PENNELLI, G. *et al.* Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. Pathologica, v. 112, n. 3, p. 153–165, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.32074%2F1591-951X-163>.

PRETTE JUNIOR, P. R. *et al.* Tratamento endovascular da hemorragia digestiva aguda por volumoso pseudoaneurisma esplênico: relato de caso e revisão da literatura. Jornal Vascular Brasileiro, v. 17, n. 3, p. 234–242, 23 jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.005517>.

RIBAS, B. M. *et al.* Gastrite isquêmica grave por isquemia mesentérica crônica. Jornal Vascular Brasileiro, v. 22, p. e20230002, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202300021>.

RUSTGI, S. D.; BIJLANI, P.; SHAH, S. C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. Therapeutic Advances in Gastroenterology, v. 14, p. 175628482110387, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/17562848211038771>.

SANTIAGO, S. B. *et al.* Resistência da Helicobacter pylori aos antibióticos utilizados em diferentes esquemas terapêuticos: uma revisão integrativa: Resistência da Helicobacter pylori aos antibióticos utilizados em diferentes esquemas terapêuticos. **Clinical and Biomedical Research**, v. 43, n. 2, 5 set. 2023.

SEO, S. Y. *et al.* Efficacy and safety of CKD-495 in acute and chronic gastritis: A Phase III superiority clinical trial. PubMed, v. 102, n. 49, p. e35926–e35926, 8 dez. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000035926>.

SHAH, S. C. *et al.* AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. Gastroenterology, v. 161, n. 4, p. 1325-1332.e7, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>.

SIPPONEN, P.; MAAROOS, H.-I. Chronic gastritis. Scandinavian Journal of Gastroenterology, v. 50, n. 6, p. 657–667, 22 abr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED). Hemorragia Digestiva Alta. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.sobed.org.br/geral/doencas-benignas/hemorragia-digestiva-alta/>. Acesso em: 8 jun. 2024.

TERAO, S. *et al.* Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Digestive Endoscopy*, v. 32, n. 3, p. 364–372, mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/den.13500>.

VASCONCELOS, E. C.; SANTOS, M. H. P. DOS. Uso de medicamento fitoterápico espinheira santa no tratamento da doença gastrointestinal gastrite. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 4, p. e9412441023–e9412441023, 31 mar. 2023.

WEI, Y.-F. *et al.* *Helicobacter pylori* disrupts gastric mucosal homeostasis by stimulating macrophages to secrete CCL3. *Cell communication and signaling: CCS*, v. 22, n. 1, p. 263, 10 maio 2024.

XU, W.; XU, L.; XU, C. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 938608, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.938608>.

YAKAMI, Y.; YAGYU, T.; BANDO, T. Phlegmonous gastritis: a case series. *Journal of Medical Case Reports*, v. 15, n. 1, 6 set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02999-9>.

YANG, H.; HU, B. Immunological Perspective: *Helicobacter pylori* Infection and Gastritis. *Mediators of Inflammation*, v. 2022, p. e2944156, 8 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2944156>.

YASIR, S. Special Forms of Gastritis. In: ZHANG, L.; CHANDAN, V.; WU, TT. (ed.). *Pathology of Non-neoplastic Gastrointestinal Diseases*. [S. l.]: Springer, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-15573-5_7. Acesso em: 8 jun. 2024.

YUAN, S. *et al.* Smoking, alcohol consumption, and 24 gastrointestinal diseases: Mendelian randomization analysis. *eLife*, v. 12, p. e84051, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.84051>.

ZATERKA, Schlioma *et al.* *Tratado de gastroenterologia : da graduação à pós-graduação*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016. ISBN 978-85-388-0716-2.

ZHANG, H. *et al.* Hyperplastic polyps arising in autoimmune metaplastic atrophic gastritis patients: is this a distinct clinicopathological entity? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 53, n. 10-11, p. 1186–1193, 24 out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1514420>.

ZIPPI, F. S. *et al.* Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021;9(12):2763-77. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i12.2763>.

ZUZEK, R. *et al.* Prevalence of Histological Gastritis in a Community Population and Association with Epigastric Pain. *Digestive Diseases and Sciences*, 13 dez. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08170-2>.



Capítulo 3

ÚLCERA PÉPTICA PERFURADA: ABORDAGEM CLÍNICA-CIRÚRGICA

MARIA FERNANDA IZAIAS NOVAIS¹
VÂNDERSON LUIS DE FREITAS REGES¹
JAMILY IZABEL ALVES DOS SANTOS¹
SOPHIA ALVES VIEIRA¹
MARIA CLARA CAZUZA PEREIRA²
VALERIA DOS SANTOS TURBANO¹
HELLEN LÚCIA MACEDO CRUZ³
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO³

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

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

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

Palavras Chave: Úlcera Péptica Perfurada Úlcera Péptica; Gastroenterologia.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.3

INTRODUÇÃO

A Úlcera Péptica é uma doença gastrointestinal caracterizada por lesões ulcerativas maiores que 5 mm no estômago ou na primeira porção do intestino delgado (duodeno). Essas lesões ocorrem na presença de ácido ou pepsina devido à secreção excessiva de ácido gástrico, resultante do desequilíbrio entre substâncias protetoras e ofensivas à mucosa gástrica. A perfuração da úlcera acontece quando a lesão atravessa todas as camadas da parede do órgão, permitindo que o conteúdo do trato digestivo, incluindo bactérias, vaze para a cavidade abdominal. Isso pode levar a um quadro de peritonite e de sepse (MOTA *et al.*, 2023).

A Úlcera Péptica Perfurada (UPP) atinge anualmente 4 milhões de pessoas, com uma incidência global estimada entre 1,5% e 3%. A prevalência da perfuração é de aproximadamente 5%, com uma taxa de mortalidade que varia de 1,3% a 25%. A bactéria gram-negativa, *Helicobacter pylori*, está presente em cerca de 50-80% dos pacientes com úlcera duodenal perfurada, as quais são cerca de quatro vezes mais comuns em pessoas com menos de 40 anos. A doença é mais prevalente entre idosos com comorbidades associadas e em populações economicamente vulneráveis devido à falta de condições adequadas de higiene e saneamento básico, o que propicia a transmissão da *H. pylori* (WELEDJI, 2020; CHUNG & SHELAT, 2017).

A etiologia dessa doença está relacionada principalmente com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e com a presença da bactéria anteriormente citada. Os AINEs inibem a COX-1, enzima que realiza a síntese de prostaglandinas, as quais aumentam a secreção de bicarbonato e protegem a mucosa. Assim, com a inibição do lípido mencionado, o trato gastrointestinal fica mais suscetível às ul-

cerações, pois perde um fator de proteção importante. A *H. pylori*, por sua vez, atua inibindo os hormônios gastrina e somatostatina, o que estimula a secreção de ácido gástrico (HAWKEY *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas mais frequentes são dor abdominal súbita e intensa – *inicialmente localizada e posteriormente generalizada* – distensão abdominal, sensação de saciedade e rigidez abdominal. A febre, a oligúria e a hipotensão são queixas habituais que podem ser indicativos de sepse. Além disso, também pode ocorrer pneumoperitônio, por se tratar de uma perfuração em um órgão interno, e peritonismo – se caracteriza por hiperestesia cutânea (CHUNG & SHELAT, 2017).

O diagnóstico da Úlcera Péptica é realizado principalmente pela Endoscopia Digestiva Alta. Em pacientes que apresentam dor na região superior, o ar livre encontrado em uma Radiografia de Tórax pode definir o diagnóstico de perfuração e pneumoperitônio. No entanto, esse exame só tem acurácia de 75%, enquanto a Tomografia Computadorizada (TC) é o método com melhor acurácia (99%) para diagnosticar a UPP e, também, é útil para excluir uma possível suspeita de Pancreatite Aguda (Søreide, 2015).

Por fim, o tratamento cirúrgico é o mais comum, sendo a Laparotomia e o Reparo de Rotalho Omental, as abordagens cirúrgicas mais frequentes. Para pacientes que apresentam *H. pylori* positiva, a terapêutica não cirúrgica é realizada por antibióticos (SØREIDE; THORSEN; SØREIDE, 2013).

Em conclusão, o objetivo deste trabalho é abordar os principais aspectos etiológicos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos terapêuticos da Úlcera Péptica Perfurada.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura através de publicações científicas nos

bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico, no período de 1990 a 2024. Com o objetivo de contextualizar o tema com sua abordagem no Brasil, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Na busca no banco de dados, foram empregadas as seguintes palavras-chave: "*Úlcera Péptica Perfurada*" e "*Úlcera Péptica*". Para a interseção das palavras, adotou-se a expressão booleana "AND". Os critérios de inclusão 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, artigos de revisão e aqueles que não tratavam do tema central.

As informações dos artigos selecionados foram organizadas em uma planilha que inclui o ano de publicação, os autores, a base de dados e a 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:

O surgimento da Doença Ulcerosa Péptica (DUP) perpassa por um ambiente de descontrole entre os mecanismos defensivos (camada mucosa, prostaglandinas, renovação celular e fluxo sanguíneo) e os agressivos (ácido clorídrico, pepsina, sais biliares, medicamentos, etc) (RAMAKRISHNAN; SALINAS, 2007).

Recentemente, a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso crônico de medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) tornaram-se as causas mais comuns da úlcera devido aos seus papéis na degradação da mucosa (Sivri, 2004). Também há relatos de aumento da incidência de Úlcera Péptica Perfurada (UPP) associado ao uso de crack devido ao efeito de isquemia da mucosa gástrica secundária ao uso da droga (LAGOO *et al.*, 2002).

A infecção e a inflamação decorrentes da *H. pylori* atuam prejudicando o controle inibitório da liberação de gastrina, diminuindo a somatostatina e aumentando o ácido gástrico, sendo esse o mecanismo principal de desenvolvimento da DUP (Zittel; Jehle; Becker, 2000). Há ainda outros fatores de virulência que auxiliam no surgimento da doença, como a produção de urease, que decompõe a ureia em amônia e neutraliza o ambiente gástrico ácido de modo que beneficie a sobrevivência da bactéria, as toxinas que causam inflamação da mucosa e danos teciduais e os flagelos que possibilitam a motilidade ao longo do epitélio gástrico (MALIK; GNANAPANDITHAN; SINGH, 2018).

O uso de AINEs acarreta a DUP devido ao seu papel de bloqueio da síntese de prostaglandinas, substâncias protetoras gástricas, com a inibição da COX-1, o que resulta na diminuição do muco e do bicarbonato, e reduz o fluxo sanguíneo na mucosa. Além dessa classe, outros medicamentos estão sendo relacionados como causadores dessa patologia, como corticosteróides, bifosfonatos, cloreto de potássio e fluorouracilo (MALIK; GNANAPANDITHAN; SINGH, 2018).

Algumas causas raras da Úlcera Péptica que podem gerar perfuração são: Síndrome de Zollinger-Ellison, doenças malignas, como Câncer Gástrico, de Pulmão e Linfomas, estresse por doença aguda, queimaduras ou traumatismo cranioencefálico, infecção viral, insuficiência

vascular, tratamento radioterápico ou quimioterápico e Doença de Crohn. Essas condições patológicas levam o ambiente gástrico a tornar hipersecretor, sendo considerados fatores de risco, como a mastocitose sistêmica, fibrose cística e hiperparatireoidismo (MALIK; GNANAPANDITHAN; SINGH, 2018).

Além dessas causas, alguns fatores associados podem alterar os mecanismos da barreira mucosa ou aumentar a secreção gástrica, o que leva ao agravamento da úlcera, amplificação dos sintomas e aumento do risco de perfuração, como o hábito do tabagismo e o consumo regular de cafeína (VOMERO; COLPO, 2014).

Epidemiologia:

A Úlcera Péptica atinge até 10% da população global e possui uma incidência anual de 0,1%-0,3%, com prevalência ao longo da vida chegando a 5%-10%. Alguns fatores como o uso excessivo e prolongado de Anti-Inflamatórios Não Esteroides contribuem para esse cenário. Além disso, o aumento da população idosa com múltiplas comorbidades e a polifarmácia são responsáveis por um alto índice persistente de complicações, como a Úlcera Péptica Perfurativa (ZHAO *et al.*, 2022).

A UPP é uma complicação relacionada à Úlcera Péptica observada clinicamente em 7% dos casos, considerando-se um problema de Saúde Pública em todo o mundo, pois mesmo com o seu declínio durante as últimas décadas a sua incidência ainda varia de 7 a 10/100.000 por ano sendo variável entre países e regiões (Komen *et al.*, 2008). Além disso, trata-se de uma emergência cirúrgica e está associada com mortalidade e morbidade de até 30 e 50%, respectivamente (MØLLER *et al.*, 2011).

O fator de risco de mortalidade mais amplamente relatado pela literatura é a idade, sendo a faixa etária superior aos 60 anos mais associada ao aumento do risco de morte. A presença

de comorbidades como doença cardíaca, diabetes e, possivelmente, choque, também se relaciona com a piora do prognóstico do paciente (LAU *et al.*, 2011).

A faixa etária na qual a úlcera duodenal ocorre é geralmente entre 20 e 50 anos e a úlcera gástrica é mais comum em pacientes com mais de 50 anos. Entre os acometidos com úlcera duodenal, de 6% a 11% apresentam perfuração e, entre aqueles com úlcera gástrica, de 2% a 5% perfuram. A mortalidade por rotura em cavidade peritoneal livre é de, aproximadamente, 5% a 15% na úlcera duodenal e de até 20% na úlcera gástrica, principalmente se esta está localizada próximo à cárdia (GRAHAM, 1997; ZANETTINI; ZANETTINI; ZANOVELLI, 1995).

Manifestações clínicas:

A Úlcera Péptica é um problema do trato gastrointestinal que se caracteriza por danos à mucosa desses órgãos, ocorrendo com maior frequência no estômago e na porção proximal do duodeno. Assim, sendo a perfuração uma complicação da úlcera péptica, suas principais manifestações clínicas se dão à altura do abdômen (RAMAKRISHNAN; SALINAS, 2007).

O paciente apresenta, caracteristicamente, dor abdominal súbita, intensa e persistente (Filho; Vasconcelos; Rocha, 2003). Essa dor inicia-se localizada, mas que rapidamente irradia, podendo propagar-se para o abdômen inferior direito ou para os ombros (Ramakrishnan; Salinas, 2007). Dentro de algumas horas, a dor abdominal pode melhorar levemente, mas ainda é exacerbada pelo movimento (STERN; SUGUMAR; JOURNEY, 2023).

Além disso, a exposição ao suco gástrico extravasado pela perfuração resulta em irritação peritoneal (peritonite), que, no exame físico, se apresenta como abdômen rígido em “forma de tábua” (SØREIDE *et al.*, 2015).

Outras queixas frequentes incluem febre, oligúria e hipotensão, as quais sugerem um quadro de sepse (Ramakrishnan; Salinas, 2007), e, secundária à hipotensão, que pode ser causada pela perda de sangue ou pela inflamação, o paciente pode apresentar tontura ou síncope (S-TERN; SUGUMAR; JOURNEY, 2023).

Em adição a isso, perfurações em órgãos internos normalmente levam à presença de ar livre na cavidade peritoneal (pneumoperitônio), que pode ser visível em exames radiológicos (Søreide *et al.*, 2015). Entretanto, a ausência desse achado na radiografia não exclui a possibilidade de perfuração (RAMAKRISHNAN; SALINAS, 2007).

Diante disso, é necessário frisar que o quadro clínico pode ser menos claro em obesos, idosos, crianças, pacientes imunocomprometidos, que fazem uso de esteroides ou cujo nível de consciência está comprometido, sendo necessário recorrer a exames complementares de imagem ou exames laboratoriais, a fim de descartar possíveis outros diagnósticos, tais como Pancreatite Aguda (SØREIDE *et al.*, 2015).

Ademais, pacientes com diagnóstico ou suspeita de Úlcera Péptica que apresentam anemia, melena, hematêmese ou perda de peso precisam ser investigados a fim de se identificar complicações e tratá-las antes do agravamento. Outros sintomas de alerta que devem levar ao encaminhamento urgente incluem: disfagia, sangramento gastrointestinal evidente, anemia por deficiência de ferro, êmese recorrente e histórico familiar de malignidade gastrointestinal superior (MALIK; GNANAPANDITHAN; SINGH, 2018).

O prognóstico de pacientes operados por Úlcera Péptica Perfurada (UPP) tem melhorado nos últimos anos. Contudo, a taxa de mortalidade por perfuração segue superior aos valores para Apendicite Aguda ou Colecistite (S-tern; Sugumar; Journey, 2023). Além de ser

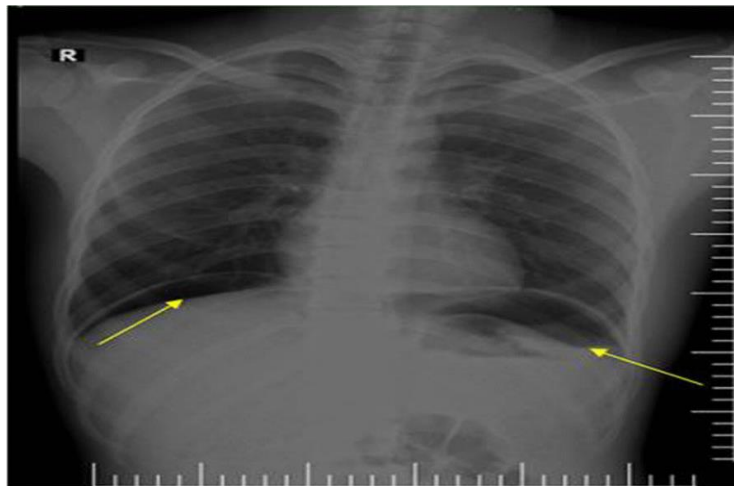
mais letal que a hemorragia associada à Úlcera Péptica, mesmo essa complicação sendo a mais comum (LAU *et al.*, 2011).

Diagnóstico diferencial:

Existem outras afecções gastrointestinais com sintomatologia semelhante à Úlcera Péptica, e é relevante estar ciente de suas manifestações para intervir em tempo hábil a evitar complicações, como a UPP. A gastrite, inflamação da mucosa gástrica imunomediada ou infecciosa, apresenta dor no abdome superior e náuseas. A doença do refluxo gastroesofágico manifesta-se com desconforto epigástrico e retroesternal com sensação de queimação, salivação excessiva e regurgitação do conteúdo alimentar. Pacientes com câncer gástrico descrevem dor abdominal e sintomas de alerta, como perda de peso não intencional, melena e vômitos (Malik; Gnanapandithan; Singh, 2018). A familiaridade com a apresentação clínica dessas doenças, o conhecimento sobre patologias pregressas e a possibilidade de realização de exames complementares são importantes ferramentas para estabelecimento do diagnóstico correto.

Ademais, há condições potencialmente fatais que devem ser analisadas por terem apresentação semelhante. O infarto agudo do miocárdio pode causar dor epigástrica, náuseas e vômitos, além de sintomas mais marcantes, como dispneia e tontura. A isquemia mesentérica resulta em dor abdominal intensa de início abrupto, e, quando crônica, causa dor epigástrica pós-prandial. Já a vasculite mesentérica pode ter sintomas gastrointestinais com ou sem hemorragia digestiva. Nessas situações devem ser notados fatores de risco, como idade avançada, risco cardiovascular e de aterosclerose, perda de peso e outras características das patologias citadas (MALIK; GNANAPANDITHAN; SINGH, 2018) (**Figura 3.1**).

Figura 3.1 Radiografia de tórax



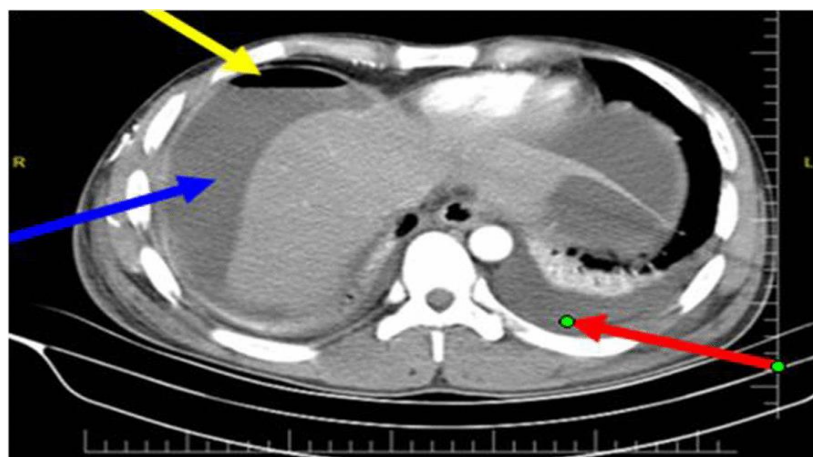
Legenda: Imagem mostra subdiafragma livre com níveis hidroaéreos sob o hemidiafragma direito (seta amarela), extenso líquido intraperitoneal livre (seta azul) e derrame pleural esquerdo (seta vermelha). **Fonte:** Ali *et al.*, 2022

Diagnóstico

O diagnóstico da Úlcera Péptica Perfurada é determinado com base em métodos laboratoriais e de imagens, associado à descrição clínica de dor abdominal intensa. Alguns achados diagnósticos consistem em parâmetros inflama-

tórios elevados, ar subdiafrágico e pneumoperitônio detectados na radiografia e na tomografia computadorizada (TC), respectivamente. Na **Figura 3.1** pode ser observado um RX de tórax e na **Figura 3.2**, uma TC abdominal com possíveis achados diagnósticos (ATAY *et al.*, 2023).

Figura 3.2 Tomografia computadorizada abdominal



Legenda: As setas mostram grande volume de gás subdiafrágico livre com níveis hidroaéreos sob ambos os hemidiafragmas. **Fonte:** Atai *et al.*, 2023

Os parâmetros inflamatórios usam como base, principalmente, a Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL) e a Razão Plaqueta-Linfócito (RPL). Uma RNL > 5,27 e uma RPL > 215

podem indicar perfuração em pacientes já diagnosticados com úlcera péptica. Na **Tabela 3.1** são expostos outros diagnósticos com base nesses valores. Esses marcadores inflamatórios

podem ser utilizados como uma alternativa diagnóstica auxiliar, em que os exames de imagens não de-tectaram a UPP. E devem estar preferencial-mente associados aos exames

clínicos, à tomo-grafia computadorizada e à endoscopia, esses dois últimos são considerados padrão-ouro para o diagnóstico (ATAY *et al.*, 2023; ISHIGURO *et al.*, 2014).

Tabela 3.1 Possíveis diagnósticos com base nos valores de NLR e RPL

Diagnóstico	Valores encontrados
DUP em pacientes com queixas dispépticas	NLR > 2,2 RPL > 133,56
UPP em pacientes já diagnosticados com úlcera péptica	NRL > 5,27 RPL > 215
UPP	Leucócitos > 11,15 PCR* > 4,7 Neutrófilos > 7,07

Legenda: *Proteína C Reativa.

Fonte: Atay *et al.*, 2023.

A avaliação histopatológica também é utilizada para identificar úlceras duodenais causadas por *H. pylori*. A bactéria pode ser observada não só pela coloração de Hematoxilina e Eosina (H&E), mas também pelo uso de outras colorações especiais: coloração de Giemsa e coloração prata Warthin-Starry (OCASIO QUINONES; WOOLF, 2024).

Por fim, conforme o estudo de Atay *et al.* (2023), evidências de perfuração não foram encontradas em 7,4% dos pacientes estudados e, em 8,2% dos pacientes que receberam diagnóstico pré-operatório, não foram observadas perfurações nos exames de imagem. A UPP foi determinada somente perante laparoscopia diagnóstica, devido ao desenvolvimento de abdômen agudo.

Tratamento:

O tratamento da Úlcera Péptica Perfurada pode ser feito de várias maneiras, que variam desde o tratamento não operatório até a cirurgia imediata definitiva (Lau *et al.*, 1996).

Em geral, pacientes que apresentam quadro clínico de UPP necessitam de reanimação imediata, antibióticos intravenosos precoces, analgésicos, Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), sonda nasogástrica, catéter urinário e

controle de fonte cirúrgica. Ademais, destaca-se que, como a UPP é uma emergência cirúrgica, o tratamento operatório é mais comumente utilizado (Coco; Leanza, 2022).

O conceito de cirurgia imediata e definitiva passou a ser utilizado para o tratamento de Úlceras Pépticas Perfuradas em 1900, sendo a vagotomia e gastrectomia métodos que apresentavam vantagens para úlceras duodenais perfuradas (Lau, 2002). A vagotomia é um procedimento de corte dos troncos vagais (vagotomia troncular) ou das fibras nervosas distais (vagotomia altamente seletiva), que visa reduzir a secreção de ácido gástrico. A gastrectomia, por outro lado, é um procedimento cirúrgico em que parte ou todo o estômago é removido (Chung; Shelat, 2017; Coco; Leanza, 2022). Contudo, com o passar dos anos, a cirurgia imediata e definitiva para UPP sofreu declínio por algumas razões, como a menor taxa de recorrência de úlceras devido ao tratamento de erradicação de *H. pylori* e de redução do uso de AINEs (Bertleff; Lange, 2010).

Por sua vez, a laparotomia exploratória e o reparo de retalho omental vêm sendo o padrão ouro no manejo cirúrgico da Úlcera Péptica Perfurada há vários anos (Chung; Shelat, 2017).

Diante disso, a laparotomia ou cirurgia aberta é uma intervenção cirúrgica na qual é feita uma incisão na parede abdominal a fim de obter acesso ao abdômen para o reparo da perfuração péptica, sendo geralmente realizada em associação com a cobertura de retalho omental, técnica em que parte do omento (estrutura do abdômen formada por tecido adiposo e membranas peritoneais) é utilizada como tampão no reparo da UPP (COCO; LEANZA, 2022; AHMADI-NEJAD; HAJI MAGHSOUDI, 2020).

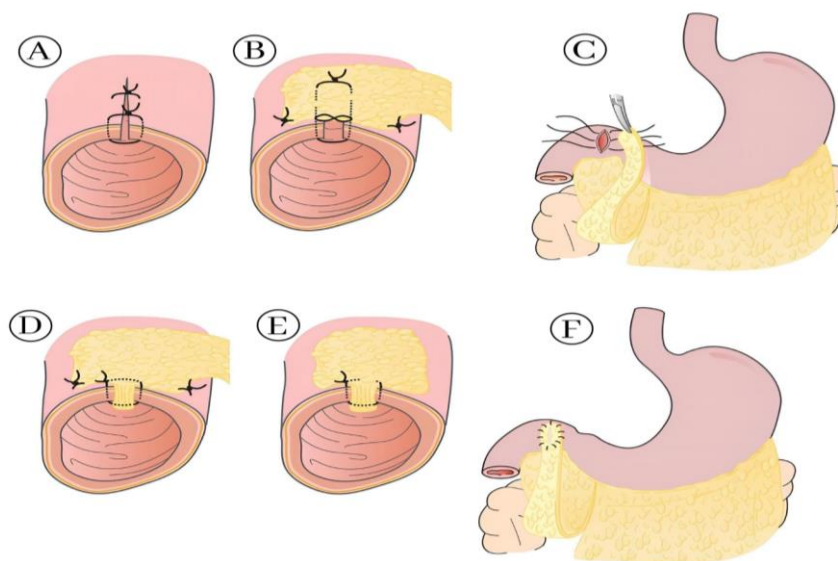
Entretanto, nos últimos 25 anos, a abordagem laparoscópica surgiu como uma opção viável de substituição à laparotomia e vem ganhando cada vez mais credibilidade. O procedimento cirúrgico que reflete a cirurgia aberta, possui o diferencial de realizar a incisão abdominal de forma minimamente invasiva, porém nem todos os pacientes são adequados para esse procedimento (COCO; LEANZA, 2022; CHUNG & SHELAT, 2017).

Nesse sentido, indivíduos que apresentam maior risco de mortalidade, como choque na admissão e grandes perfurações, não são indicados para a realização de laparoscopia (Mirabella *et al.*, 2018). Tais contraindicações se devem a algumas desvantagens do procedimento, a exemplo de tempos operatórios mais longos que aumentam os riscos de mortalidade, maior número de reoperação por vazamento e

maior incidência de coleções de líquido intra-abdominal secundárias à lavagem e a necessidade de mais habilidade cirúrgica (Odisho *et al.*, 2023). Em contrapartida, a laparoscopia possui várias vantagens sobre a cirurgia aberta, como uma melhor visualização durante o procedimento, menor dor pós-operatória, retomada mais rápida das atividades, menor número de taxas gerais de complicações, menor número de infecções de feridas e deiscência e menor tempo de internação hospitalar (Zhou *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2022). Em suma, ainda não se tem um padrão definido para o tratamento cirúrgico da UPP e a escolha entre laparoscopia e laparotomia varia dependendo do estado clínico do paciente antes da operação, experiência e preferência do cirurgião, além da localização do defeito (ODISHO *et al.*, 2023).

Ademais, existem diferentes técnicas de sutura para o fechamento da perfuração, como mostrado na **Figura 3.3**, sendo que as mais comuns são: fechamento simples por suturas interrompidas sem omentoplastia, fechamento simples por suturas interrompidas com omentoplastia pediculada, sutura com interposição de omento pediculado (reparo de Cellan-Jones) e sutura com interposição de omento livre (reparo de Graham) (BERTLEFF; LANGE, 2010).

Figura 3.3 Diferentes técnicas de fechamento da perfuração



Legenda: A) sutura primária; B) sutura primária com omental pediculado; C) suturas de cauda longa com retalho omental; D) reparo de Cellan-Jones; E) reparo de Graham; F) suturas adesivas ao redor da perfuração. **Fonte:** Søreide; Thorsen; Søreide, 2013.

Após a cirurgia, caso o paciente apresente infecção por *H. Pylori*, é recomendada a administração de terapia tripla, que consiste em Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) com claritromicina e amoxicilina durante 14 dias (Bartleff; Lange, 2010). A endoscopia pós-operatória de rotina é geralmente utilizada para descartar malignidade em casos de perfurações gástricas, pois 13% dessas complicações são causadas por câncer. Por fim, os cuidados no pós-operatório devem levar em consideração as condições em que o paciente se encontra, como fragilidade, estado fisiológico e grau de insulto inflamatório antes e após a cirurgia (SØREIDE *et al.*, 2015).

No que concerne ao tratamento não operatório, ele foi apresentado por Taylor em 1946 e é composto por aspiração nasogástrica, antibióticos, fluidos intravenosos e, atualmente, terapia tripla para erradicação de *H. pylori* (Bartleff; Lange, 2010). As vantagens do tratamento conservador incluem evitar riscos de anestesia e complicações no pós-operatório. Contudo, as desvantagens abrangem diagnóstico errôneo e

maior taxa de mortalidade, caso o tratamento venha a falhar (Coco; Leanza, 2022). Assim, a opção não cirúrgica para UPP é melhor indicada para pacientes que estão estáveis, com evidência de úlcera selada identificada por estudo com contraste solúvel em água e que não apresentam evidência de peritonite ou sepse (Abdalgilil *et al.*, 2024). Porém, caso o indivíduo acometido não apresente melhora dentro de 24 horas, o tratamento cirúrgico é indicado (KARABULUT, 2019).

CONCLUSÃO

A Úlcera Péptica Perfurada é uma das complicações da DUP, com mortalidade estimada de até 25%. A patologia possui estrita relação com o estilo de vida do paciente, já que os principais causadores são a infecção por *H. pylori* e o uso crônico de AINEs, além de ser agravada por hábitos deletérios à saúde, como o tabagismo.

Trata-se de um diagnóstico difícil devido aos sintomas e aos achados que são inespecíficos. Porém, a Radiografia de Tórax, a Tomo-

grafia Computadorizada e exames laboratoriais de indicadores inflamatórios podem auxiliar na descoberta da doença. A abordagem de tratamento pode ser cirúrgica ou não-cirúrgica, com uso de medicamentos, como inibidor da bomba de prótons e antibióticos, aspiração nasogástrica, fluidos intravenosos e terapia tripla para erradicação de *H. pylori*.

Dessa forma, é necessário o fomento à ações de educação em saúde que estimulem a população a reduzir a frequência de hábitos prejudiciais a sua saúde, como a automedicação e o tabagismo, a fim de reduzir a incidência de Úlcera Péptica no país, bem como de suas complicações gastrointestinal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALGALIL, H. H. *et al.* A conservative management of perforated peptic ulcer: A case report. *Cureus*, 2024. doi: 10.7759/cureus.56491.
- ALI, A. M. *et al.* Clinical presentation and surgical management of perforated peptic ulcer in a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia: a 5-year retrospective study. *World Journal of Emergency Surgery*, v. 17, n. 1, 16 maio 2022. doi: 10.1186/s13017-022-00428-w.
- AHMADINEJAD, M.; HAJI MAGHSOUDI, L. Novel approach for peptic ulcer perforation surgery. *Clinical case reports*, v. 8, n. 10, p. 1937–1939, 2020. doi: 10.1002/ccr3.3030.
- ATAY, A. *et al.* From dyspepsia to complicated peptic ulcer: new markers in diagnosis and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, p. 1352–1359, 2023. doi: 10.26355/eurrev_202302_31370.
- BERTLEFF, M. J. O. E.; LANGE, J. F. Perforated peptic ulcer disease: A review of history and treatment. *Digestive surgery*, v. 27, n. 3, p. 161–169, 2010. doi: 10.1159/000264653
- CHUNG, K. T.; SHELAT, V. G. Perforated peptic ulcer - an update. *World journal of gastrointestinal surgery*, v. 9, n. 1, p. 1, 2017. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1.
- COCO, D.; LEANZA, S. A review on treatment of perforated peptic ulcer by minimally invasive techniques. *Maedica*, v. 17, n. 3, p. 692–698, 2022. doi: 10.26574/maedica.2022.17.3.692.
- FILHO, Augusto D.; VASCONCELOS, Flávio L.; ROCHA, Haroldo L. O. G. Avaliação de Úlceras Clorido-pépticas Gastroduodenais Perfuradas em Pacientes Atendidos no Serviço de Urgência de um Hospital Universitário. *Rev. méd. Minas Gerais*, p. 234-239, 2003.
- GRAHAM, D. Y. Complicações. In: BENNETT, Noem; PLUM, Nome (org.). *Cecil – Tratado de Medicina Interna*. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.744-5.
- HAWKEY, C. *et al.* Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 400, n. 10363, p. 1597–1606, 5 nov. 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8
- ISHIGURO, T. *et al.* Predicting the Amount of Intraperitoneal Fluid Accumulation by Computed Tomography and Its Clinical Use in Patients With Perforated Peptic Ulcer. *International Surgery*, v. 99, n. 6, p. 824–829, 2014. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00109.1.
- KARABULUT, K. Non-operative management of perforated peptic ulcer: A single center experience. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi [Turkish journal of trauma & emergency surgery]*, 2019. doi: 10.14744/tjtes.2019.31967.
- KOMEN, N. A. P. *et al.* Helicobacter genotyping and detection in peroperative lavage fluid in patients with perforated peptic ulcer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 12, p. 555-560, 2008. doi: 10.1007/s11605-007-0303-z.
- LAGOO, Sandhya *et al.* The sixth decision regarding perforated duodenal ulcer. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, v. 6, n. 4, p. 359, 2002. doi:
- LAU, James Y. *et al.* Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*, v. 84, n. 2, p. 102-113, 2011. doi: 10.1159/000323958.
- LAU, W. Y. *et al.* A randomized study comparing laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer using suture or sutureless technique. *Annals of surgery*, v. 224, n. 2, p. 131–138, 1996. doi: 10.1097/00000658-199608000-00004.
- LAU, W. Y. Perforated peptic ulcer: open versus laparoscopic repair. *Asian journal of surgery*, v. 25, n. 4, p. 267–269, 2002. doi: 10.1016/S1015-9584(09)60190-1.
- MALIK, Talia F.; GNANAPANDITHAN, Karthik; SINGH, Kevin. *Peptic ulcer disease*. StatPearls. 2018.

- MOTA, I. *et al.* Úlcera Péptica - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, complicações e prevenção. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 24086–24095, 6 out. 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n5-458.
- MØLLER, M. H. *et al.* Multicentre trial of a perioperative protocol to reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Journal of British Surgery*, v. 98, n. 6, p. 802-810, 2011. doi: 10.1002/bjs.7429.
- OCASIO QUINONES, G. A.; WOOLF, A. Duodenal Ulcer. *StatPearls*. 2024.
- ODISHO, T. *et al.* Outcomes of laparoscopic modified Cellan-Jones repair versus open repair for perforated peptic ulcer at a community hospital. *Surgical endoscopy*, v. 37, n. 1, p. 715–722, 2023. doi: 0.1007/s00464-022-09306-7.
- RAMAKRISHNAN, Kalyanakrishnan; SALINAS, Robert C. Peptic ulcer disease. *American family physician*, v. 76, n. 7, p. 1005-1012, 2007.
- SIVRI, Bülent. Trends in peptic ulcer pharmacotherapy. *Fundamental & clinical pharmacology*, v. 18, n. 1, p. 23-31, 2004. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00203.x.
- SØREIDE, Kjetil *et al.* Perforated peptic ulcer. *The Lancet*, v. 386, n. 10000, p. 1288-1298, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7.
- SØREIDE, K; THORSEN, K; SØREIDE, J. A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *The British journal of surgery*, v.101, n. 1, p. e51–e64, 2013. doi: 10.1002/bjs.9368.
- STERN, Evan; SUGUMAR, Kavin; JOURNEY, Jonathan D. Peptic Ulcer Perforates. *StatPearls*. 2023.
- VOMERO, Nathália Dalcin; COLPO, Elisângela. Nutritional care in peptic ulcer. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 27, p. 298-302, 2014. doi: 10.1590/S0102-67202014000400017.
- WANG, Y.-H. *et al.* Potential use of peptic ulcer perforation (PULP) score as a conversion index of laparoscopic-perforated peptic ulcer (PPU) repair. *European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European Trauma Society*, v. 48, n. 1, p. 61–69, 2022. doi: 10.1007/s00068-020-01552-5.
- WELEDJI, E. P. An Overview of Gastroduodenal Perforation. *Frontiers in Surgery*, v. 7, 9 nov. 2020. doi: 10.3389/fsurg.2020.573901.
- ZANETTINI, Antonio Carlos; ZANETTINI, Luis Alberto; ZANOVELI, Renato Cesar. Úlcera péptica e tratamento cirúrgico: indicações. *Rev. cient. AMECS*, p. 45-9, 1995.
- ZHAO, Peng-yue *et al.* Application status and prospects of artificial intelligence in peptic ulcers. *Frontiers in Surgery*, v. 9, p. 894775, 2022. doi: 10.3389/fsurg.2022.894775.
- ZHOU, C. *et al.* An updated meta-analysis of laparoscopic versus open repair for perforated peptic ulcer. *Scientific reports*, v. 5, n. 1, 2015. doi: 10.1038/srep13976.
- ZITTEL, T. T.; JEHLE, E. C.; BECKER, H. D. Surgical management of peptic ulcer disease today–indication, technique and outcome. *Langenbeck's archives of surgery*, v. 385, p. 84-96, 2000. doi: 10.1007/s004230050250.



Capítulo 4

DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICO-DIAGNÓSTICOS

SOPHIA ALVES VIEIRA¹
PALOMA JÚLIA ANDRADE MORAES¹
VINICIUS MATIAS DE SOUZA¹
AUVIMAR MARIANO BATISTA JUNIOR¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
IASMIN DE SOUZA GUIMARÃES²
MARIA FERNANDA IZAIAS NOVAIS¹
JORGE ANDRE CARTAXO PEIXOTO³

1. Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.
2. Discente – Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - Cajazeiras, Paraíba, Brasil.
3. Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

Palavras Chave: Gastroenterologia; Doença inflamatória; Clínico-Diagnóstico.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.4

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória transmural que pode acometer qualquer parte do sistema gastrointestinal (da boca ao ânus), no entanto ocorre mais frequentemente no íleo terminal e no ceco. É uma enfermidade multifatorial que não possui uma etiologia totalmente elucidada, todavia os estudos indicam que fatores genéticos, ambientais e imunológicos têm uma importância significativa na sua incidência (WALFISH & ANTONIO, 2022; POUSINHA, 2015).

Os principais sintomas são diarreia, cólica abdominal (geralmente após as refeições), cansaço, eventualmente febre e sangramento retal, além de perda de apetite e de peso. Sintomas extraintestinais como artrite e lesões de pele também podem ocorrer. Ademais, outros sinais clínicos que indicam essa doença são lesões da região anal, tais quais fístulas e abscessos (Pinheiro, 2024). Nessa comorbidade, há a presença de áreas de inflamação acompanhadas por úlceras, edema de mucosa, eritema e/ou estreitamento luminal, sendo essa classificada de acordo com a gravidade, a extensão e o segmento da enfermidade (IMBRIZI *et al*, 2022).

A Doença de Crohn é mais frequente na segunda e na terceira década de vida, entretanto pode ocorrer em qualquer idade e homens e mulheres são igualmente acometidos, sendo a história familiar um fator importante no aparecimento da doença.

O principal método diagnóstico é a colonoscopia e o tratamento objetiva suprimir a resposta inflamatória exacerbada. A terapêutica farmacológica é realizada com aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossuppressores e tem como objetivo a melhora clínica e da qualidade de vida dos pacientes. Ainda assim, o tratamento cirúrgico é imprescindível para tratar obstruções, complicações supurativas e

quadros clínicos que não obtêm evolução clínica favorável com os medicamentos (BRASIL, 2017).

O presente estudo teve por objetivo apresentar as principais características da Doença de Crohn, com ênfase na etiologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Uma revisão de literatura foi realizada por meio de publicações científicas encontradas nos seguintes bancos de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Public Medline (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e Scientific Electronic Library Online (SciELO), sem restrição de período. Foram também consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Para a busca nos bancos de dados, utilizaram-se as palavras-chave "Doença de Crohn", "etiologia", "sinais clínicos", "diagnóstico" e "Brasil". As palavras foram combinadas usando as expressões booleanas "AND" e "OR". Os critérios de inclusão definidos foram: 1) artigos completos e de acesso gratuito e 2) artigos que fossem relevantes para a pesquisa do tema. Os critérios de exclusão incluíram: comentários, cartas ao editor, estudos que não apresentaram resultados concretos ou conclusivos e artigos que não tratassem diretamente do tema central do estudo.

A pesquisa aplicou filtros nos campos de título, resumo e assunto. Após essa filtragem, os artigos selecionados foram revisados integralmente, e suas informações foram organizadas e analisadas no software Microsoft Office Word. A síntese dos dados foi feita através de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos escolhidos, sendo os resultados apresentados de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia:

A etiopatogenia da Doença de Crohn é complexa e ainda não está completamente esclarecida. Entretanto, os estudos mostram que se trata de uma doença de origem multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores genéticos, ambientais, microbianos e imunológicos, que resulta em inflamação crônica que não é adequadamente controlada pelo sistema imunológico.

Fatores Genéticos:

Diversos genes foram associados à presença das Doenças Inflamatórias Intestinais, sendo que uma parte deles é específica para a Doença de Crohn (Liu *et al.*, 2015). Esses genes desempenham um papel crucial na imunidade inata e adquirida, na composição do microbioma intestinal e na regulação imunológica. Entre os genes mais estudados está o NOD2 (CA-RD15), responsável pela codificação de uma proteína que detecta componentes da parede celular bacteriana e modula a sinalização pró-inflamatória dentro da célula. Essa proteína desempenha um papel essencial na resposta inflamatória tanto inata quanto adaptativa, que é significativo para a resposta imunológica às bactérias intestinais (Jarmakiewicz-Czaja *et al.*, 2022). Mutações no gene NOD2 estão relacionadas a uma capacidade reduzida de reconhecer diferentes patógenos bacterianos e virais no trato intestinal, o que tem sido vinculado a um maior risco de desenvolver disbiose intestinal e várias doenças inflamatórias, como a doença de Crohn (DE BRUYN E VERMEIRE, 2017).

O histórico familiar prévio da doença é um fator de risco importante, indicando um forte componente hereditário na Doença de Crohn (Amarapurkar *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, estudos genéticos revelaram que, parentes de

primeiro grau de pacientes com a enfermidade, têm um risco significativamente maior de desenvolver a doença (JARMAKIEWICZ-CZAJA *et al.*, 2022).

Além disso, a epigenética pode ter relação com a Doença de Crohn. Alterações como metilação do DNA, modificações pós-traducionais de histonas e expressão de RNAs não codificantes, podem influenciar a expressão gênica e contribuir para a susceptibilidade à patologia. Essas modificações epigenéticas são influenciadas por fatores ambientais e podem explicar, em parte, a variação na apresentação clínica da doença (JARMAKIEWICZ-CZAJA *et al.*, 2022).

Fatores Ambientais:

Entre os fatores ambientais, o tabagismo tem sido o mais extensivamente estudado na Doença de Crohn. O tabagismo está associado a um risco duas vezes maior de desenvolver a doença, além de estar ligado a formas mais graves e refratárias da doença. Fumantes com Doença de Crohn frequentemente apresentam uma maior necessidade de intervenções cirúrgicas e têm uma resposta pior ao tratamento (MAHID *et al.*, 2006; PARKES *et al.*, 2014).

Outros fatores ambientais também estão sendo investigados. Desse modo, medicamentos como antibióticos, contraceptivos orais, aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido correlacionados com um risco aumentado de desenvolvimento da Doença de Crohn. A exposição a esses medicamentos pode alterar a microbiota intestinal e a função imunológica, contribuindo para a patogênese da enfermidade (ANANTHAKRISHNAN *et al.*, 2012; CORNISH *et al.*, 2008; GEVERS *et al.*, 2014).

Além disso, aspectos dietéticos têm demonstrado influência significativa. A redução da ingestão de fibras e o aumento da ingestão de gorduras saturadas estão associados a um

risco aumentado de desenvolver a Doença de Crohn. Esses fatores dietéticos podem afetar a composição da microbiota intestinal e a integridade da barreira intestinal, promovendo a inflamação crônica (ANANTHAKRISHNAN *et al.*, 2014).

Fatores relacionados à vida pré-natal e à infância também estão sendo avaliados. Exposições durante esses períodos críticos podem influenciar o desenvolvimento do sistema imunológico e a composição do microbioma intestinal, aumentando a susceptibilidade à Doença de Crohn (SINGH & BERNSTEIN, 2022).

Apesar dos estudos, os diversos fatores ambientais não são unânimes entre as populações, indicando que a interação entre genética e ambiente pode variar de acordo com contextos específicos.

Microbiota Intestinal:

A composição da microbiota intestinal desempenha um papel crucial na etiopatogenia da Doença de Crohn. Pacientes com a doença frequentemente apresentam disbiose, uma alteração na composição da microbiota intestinal, com uma redução de bactérias benéficas e um aumento de espécies patogênicas. Essa modificação pode promover uma resposta imunológica inadequada, contribuindo para a inflamação crônica (TORRES, 2017).

A interação inadequada entre o sistema imunológico e a microbiota intestinal é um componente chave na patogênese da Doença de Crohn. A disbiose pode levar à quebra da tolerância imunológica, promovendo uma resposta inflamatória exacerbada (CAPARRÓS *et al.*, 2021).

Sistema imunológico:

A inflamação na Doença de Crohn é causada por uma resposta imunológica descontrolada contra antígenos presentes no lúmen intestinal. Essa doença é caracterizada por um des-

balanceamento entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.

As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-12 (IL-12) e interleucina-23 (IL-23), estão elevadas na mucosa intestinal inflamada. Elas promovem a ativação e o recrutamento de células imunes, resultando em inflamação crônica do trato gastrointestinal.

Por outro lado, as citocinas anti-inflamatórias, que normalmente modulam a resposta inflamatória e promovem a resolução da inflamação, são deficientes ou ineficazes em pacientes com Doença de Crohn. Este desbalanceamento de citocinas contribui para a cronicidade da inflamação e o consequente dano tecidual (HODGSON, 1988).

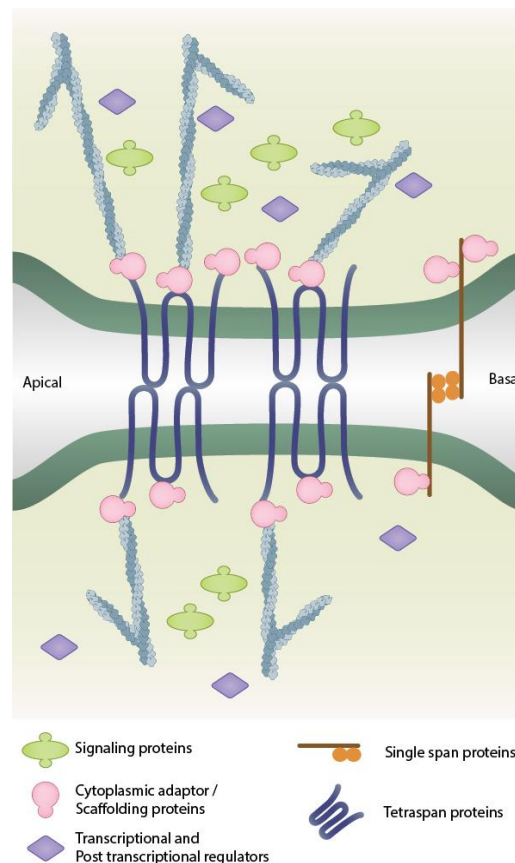
Na Doença de Crohn, as disfunções tanto na imunidade inata quanto na adquirida são relevantes para a sua patogênese. As células imunes, como células T CD4+, T CD8+, linfócitos B e células NK, infiltram o tecido intestinal, exacerbando a inflamação. Ademais, as respostas das células T auxiliares, especificamente Th1 e Th17, são particularmente importantes na Doença de Crohn. As Th1 produzem citocinas como o IFN- γ , enquanto as Th17 produzem IL-17, ambas contribuindo para a inflamação persistente. Este desequilíbrio entre os subtipos de células T auxiliares agrava a inflamação crônica (ZHANG *et al.*, 2014).

Na Doença de Crohn, a barreira intestinal tem sua integridade comprometida, já que o seu papel é a manutenção da homeostase intestinal, protegendo o organismo contra patógenos e substâncias potencialmente nocivas, o organismo fica mais suscetível a reações imunes. Além disso, pacientes, com a patologia, apresentam uma permeabilidade intestinal aumentada, permitindo que antígenos bacterianos e outros patógenos migrem para a lâmina própria, onde po-

dem desencadear uma resposta imunológica (HODGSON, 1988).

Outro fator relevante são as disfunções que ocorrem nas *tight junctions*, componentes essenciais na estrutura da barreira intestinal. Elas são compostas principalmente por interações entre proteínas da família Claudin e outros componentes transmembranares, incluindo ocludina, tricelulina e moléculas de adesão junctional (JAMs). A **Figura 4.1** demonstra que a formação das *tight junctions* é um processo dinâmico que modula a permeabilidade tecidual em resposta ao ambiente intestinal. Esse processo é regulado pelo tráfego vesicular de proteínas entre o citosol e a membrana celular, além de mudanças na expressão e mecanismos regulatórios pós-transcricionais das proteínas. Fatores exógenos e moduladores fisiológicos regulam a integridade das “*tight junctions*” e, consequentemente, a permeabilidade intestinal (Paradis *et al.*, 2021). Na Doença de Crohn, proteínas como a ocludina e a claudina ficam alteradas, resultando em uma barreira mais permeável (SCHOULTZ, 2019).

Figura 4.1 A formação de *tight junctions* entre duas células adjacentes



Legenda A figura ilustra a estrutura das *tight junctions*, formadas por interações entre proteínas da família Claudina e outros componentes transmembranares. Estas estruturas são estabilizadas por proteínas adaptadoras citoplasmáticas, que conectam as *tight junctions* ao citoesqueleto celular. As proteínas de sinalização e as proteínas tetraspânicas atuam na regulação da formação e manutenção dessas junções. A integridade das *tight junctions* é fundamental para a barreira epitelial, controlando a permeabilidade tecidual e mantendo a polaridade celular entre os domínios apical e basal.

Font: Microbiology Institute (2024).

Portanto, a causa específica da Doença de Crohn não é conhecida, mas certamente acomete indivíduos com predisposição genética, expostos a fatores ambientais correlacionados, o que gera uma resposta imune desregulada.

Assim, a inflamação crônica na Doença de Crohn, gerada pela interação entre os fatores discutidos nos tópicos anteriores, pode levar a complicações, como a fibrose e a formação de estenoses. A produção excessiva de matriz extracelular por fibroblastos e miofibroblastos resulta em fibrose intestinal, que pode causar estenoses e obstruções intestinais. Outrossim, fístulas e abscessos são complicações comuns decorrentes da inflamação crônica e da resposta inadequada de cicatrização (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2017)

A compreensão desses processos etiopatogênicos é fundamental para o desenvolvimento de terapias eficazes e para o manejo da Doença de Crohn.

Epidemiologia:

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) têm apresentado uma mudança em seu perfil epidemiológico. No passado foram consideradas raras em nosso território e muito mais frequentes nos países do norte da Europa e Estados Unidos (5.000 a 10.000 casos por ano). No entanto, com a implementação dos novos hábitos de vida, a ocidentalização e o tabagismo modificaram os dados e evidenciam um aumento na sua ocorrência em todo o mundo (BRITO *et al*, 2020).

Mundialmente as DIIs são distribuídas de forma heterogênea, apresentando nos últimos anos um aumento significativo nas populações ocidentais, principalmente nos países desenvolvidos e naqueles onde as condições socioeconômicas vêm sendo melhoradas. Dessa forma, devido à escassez de dados de populações não ocidentais, as DIIs foram consideradas doença

ocidentais e pouco frequentes nos países do Oriente (MARTINS, 2014).

Nesse contexto, em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou 14,8 casos por 100.000 habitantes. A Doença de Crohn tem início mais frequentemente na segunda e na terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária (DE *et al.*, 2014).

Ademais, a Doença de Crohn é uma doença inflamatória do trato gastrointestinal que pode ocorrer em todas as idades, mas é mais comumente diagnosticada em adolescentes e jovens adultos, atingindo o pico de incidência entre 20 e 40 anos. Globalmente, a incidência e prevalência da DC estão aumentando, especialmente em países ocidentais, como o Brasil, que registrou um aumento anual de incidência de 11,1% de 1988 a 2012. Esse aumento pode estar relacionado à industrialização e ao estilo de vida ocidental, incluindo dietas pouco saudáveis. Como consequência desse aumento, os gastos com saúde também têm aumentado, chegando a estimativas significativas, como os US\$6,3 bilhões anuais nos EUA (BAÊTA *et al.*, 2023).

Ao avaliar o perfil epidemiológico das DIIs no Brasil, entre os anos de 2009 a 2019, identificaram maior prevalência na região Sudeste, com 41.100 internações (45,3%), sendo que as menores taxas foram encontradas no Centro-Oeste e Norte, com 7.088 e 3.162 internações, respectivamente (BRITO *et al*, 2020).

Desse modo, diversos estudos evidenciaram também uma prevalência das DIIs entre sexo feminino, assim como nos dados encontrados em território brasileiro (53,55% dos casos) (BRITO *et al*, 2020).

Manifestações Clínicas:

A Doença de Crohn é caracterizada por um quadro de inflamação intestinal, que geralmente ocorre de forma crônica, mas pode englobar episódios agudos. Além disso, possui apresentações clínicas dicotômicas, com manifestações extra-intestinais, sistêmicas e complicações (Baêta *et al.*, 2023). O quadro clínico comum envolve diarreia, dor abdominal, hiperestesia cutânea abdominal, distensão do abdômen, sangramento retal, febre, perda de peso e fadiga (VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

A dor abdominal geralmente localiza-se no quadrante inferior direito (QID) ou em região epigástrica, e pode se associar à presença de uma massa no QID. Pode ser semelhante ao quadro de dor da apendicite, e acontece quando íleo e ceco são afetados pela doença (RUBIN; PALAZZA, 2006).

A diarreia, outro sintoma típico da enfermidade, possui 3 causas principais: a má absorção de solutos e sais biliares, crescimento bacteriano e perda de função da mucosa devido à inflamação. A deficiência absorptiva dos sais biliares pode levar ao quadro de esteatorreia e carência de vitaminas lipossolúveis (K, E, D, A). Em caso de afecção do intestino delgado, podem ocorrer diarreia ou fezes semissólidas, com a presença de muco, pus e/ou sangue (FRANCE; MONAHAM; SHARON, 2010).

Alguns sinais de alerta podem ser identificados em adultos, como lesões na região anal diferentes de hemorroidas, parentes de primeiro grau com Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), perda de peso de 5% do peso habitual em 3 meses, dor abdominal por mais de 3 meses, diarreia noturna, febre, ausência de dor abdominal por 30 a 45 minutos após alimentação e ausência de urgência retal (Danese *et al.*, 2015). Os sinais de alerta em crianças incluem anemia, hematoquezia e perda de peso (EL-CHAMMAS *et al.*, 2013).

As apresentações orais da DC podem ser uma manifestação inicial ou ocorrer em simultâneo ou após o início da doença. Essas afecções ocorrem devido à deficiência de micronutrientes e macronutrientes causada pela má absorção ou às reações imunológicas locais (Junqueira, 2021). Dentre as manifestações orais específicas da Doença de Crohn, podemos destacar as lesões a seguir:

- O edema labial e fissuras caracterizados pelo aumento do volume labial, com fissuras perpendiculares, rachaduras ou crostas, podendo ocorrer em apenas um ou em ambos os lábios, expandindo para regiões periorais, sem quadro de dor;

- O edema nodular que consiste no inchaço da mucosa oral, junto às áreas de fissuras e hiperplasia. Vale destacar que esse tipo de lesão costuma acometer a mucosa posterior, causa dor e afeta a fala e a alimentação;

As ulcerações lineares profundas que podem acontecer nos sulcos labiais, junto com hiperplasia da mucosa, e podem ser confundidas com aftas. Confira a **Figura 4.2** abaixo.

A mucogengivite, quando a gengiva apresenta aspecto granular e hiperplásico, podendo ou não ter ulcerações (OLIVEIRA, 2022).

Figura 4.2 Ulceração linear profunda



Legenda: Ulcerações lineares profundas na mucosa oral.
Fonte: Tan *et al.* (2016).

Nesse debate, destacam-se ainda 3 padrões de lesões orais inespecíficas da DC listadas a seguir:

- A ulceração aftosa é presente em 20 a 30% dos portadores da DC e é a lesão mais comum, sendo caracterizada por episódios frequentes de múltiplas ulcerações arredondadas na mucosa oral superficial, com halo eritematoso. Essas lesões apresentam dor e podem prejudicar a fala e alimentação;

- A queilite angular que consiste em fissuras e placas endurecidas eritematosas na comissura labial e regiões próximas, sem quadro alérgico;

- A pioestomatite vegetante, doença oral rara, com formação de pústulas, em geral, na gengiva labial, palato mole e duro, mucosas oral e labial. Pode associar-se à presença de placas vesiculares, pustulosas, exsudativas, vegetantes de coloração amarelo-esbranquiçadas (OLIVEIRA, 2022).

Manifestações extraintestinais:

Além dos sintomas comumente associados à DC, há também a recorrência de manifestações extraintestinais nos pacientes em razão da inflamação sistêmica que pode ocorrer. As lesões músculo-esqueléticas são as mais comuns, destacando-se principalmente a Artrite Periférica e a Espondilite. As manifestações oculares como irites e uveítes, embora pouco frequentes, são relacionadas à Doença de Crohn (BAËTA *et al.*, 2023).

O fígado e as vias biliares também podem estar comprometidos, o que provoca a ocorrência de Colelitíase, Esteatose Hepática, Colangite e Hepatite Crônica. As lesões de pele, como Eritema Nodoso e Pioderma Granuloso, são relatadas em casos de Doença de Crohn, bem como alterações renais, as quais podem provocar a Nefrolitíase (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

Complicações da Doença de Crohn:

Em casos mais graves, a DC pode evoluir para complicações severas. Um agravamento possível dessa enfermidade é a fístula, ou seja, a comunicação anormal entre dois órgãos. As fístulas podem ser de três tipos:

- As enteroentéricas - *isto é, entre duas partes do intestino* - as quais normalmente são assintomáticas;

- As enterocutâneas, entre o intestino e a pele, o que pode gerar drenagem do conteúdo presente no intestino para a pele;

- As enterovesicais - *entre o intestino e a bexiga* -, que costumam provocar infecção urinária (PINHEIRO, 2024).

A inflamação crônica eventualmente gera fibroses no intestino, acarretando a diminuição do diâmetro intestinal e, consequentemente, a obstrução. Ademais, em razão do quadro inflamatório, muitas vezes os pacientes relatam dificuldades na absorção de nutrientes, desnutrição e deficiência de vitaminas. Por fim, uma das complicações mais graves da DC é a perfuração intestinal, pois nesse caso pode haver peritonite e sepse (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

Diagnóstico:

O diagnóstico da Doença de Crohn começa com a análise da História Clínica (HC) e do Exame Físico. Os principais sintomas que levam o paciente a procurar os serviços de saúde são a dor abdominal e a diarreia. Portanto, na HC é importante destacar a investigação de sintomas específicos da patologia e descartar diagnósticos alternativos (FREEMAN, 2014; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

Além disso, é válido buscar por sintomas noturnos, uso de medicamentos, como antibióticos, intolerância alimentar, viagens, histórico familiar de doença inflamatória intestinal, tabagismo ou sintomas extra-intestinais, essas informações têm grande utilidade para o diagnóstico

diferencial da doença (FREEMAN, 2014; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

Por outro lado, os principais sinais que devem ser buscados no Exame Físico são indicativos de instabilidade, como alterações no pulso, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória ou peso corporal, e alterações abdominais, como sensibilidade, distensão e massas. No exame anorretal, pode-se notar a presença de fístulas, fissuras ou abscessos, que são fortes indicativos da patologia (FREEMAN, 2014; VEAUTHIER, HORNECKER, 2018).

Desse modo, é necessário uma combinação de alterações em exames endoscópicos, radiológicos e histopatológicos para confirmar a presença da patologia, visto que eles irão evidenciar a presença de inflamação granulomatosa focal no lúmen do trato gastrointestinal. Além disso, testes laboratoriais complementares podem ser realizados para avaliar a gravidade e as complicações da doença (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

O método preferencial para avaliação de pacientes com suspeita de Doença de Crohn é a colonoscopia com intubação do íleo terminal e biópsia, permitindo a visualização direta da mucosa do reto, cólon e íleo terminal, suficiente para revelar alterações na maioria dos casos de pacientes com DIIs. Durante esse exame, são realizadas duas biópsias de cinco locais distintos, observando-se alterações como eritema, ulcerações, lesões saltadas, edema e estenose (WILKINS *et al.*, 2011; CUSHING & BRASIL, 2017; LICHTENSTEIN *et al.*, 2018; PASSOS *et al.*, 2018; HIGGINS, 2021).

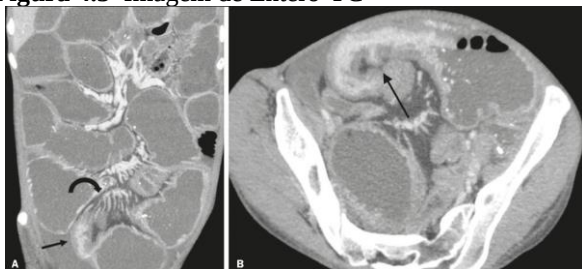
A inflamação granulomatosa clássica pode não ser encontrada em todos os casos, aparecendo apenas um terço dos pacientes. Ademais,

esse método é utilizado para acompanhamento do paciente após o tratamento para avaliação de remissão da doença (WILKINS *et al.*, 2011; CUSHING, BRASIL, 2017; LICHTENSTEIN *et al.*, 2018; PASSOS *et al.*, 2018; HIGGINS, 2021).

Nos cortes histopatológicos poderão ser observados acometimento transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos. Embora não exista um achado histológico característico da Doença de Crohn, o diagnóstico depende de alterações histológicas, como granulomas, infiltrado inflamatório focal de linfócitos e plasmócitos e presença de mucina nos sítios inflamatórios (BRASIL, 2017).

Os exames de imagem são relevantes para a avaliação da extensão da doença e do comprometimento intestinal, critério crucial na escolha do método terapêutico. Dependendo de aspectos como idade, disponibilidade de recursos, fenótipo da doença e tolerabilidade, sugere-se a realização de radiografia de trânsito de delgado, enterotomografia computadorizada (entero-T-C) - veja a **Figura 4.3** - ou enterorressonância magnética (entero-RM), assim como evidenciado na **Figura 4.4**. Os fatores observados nesses testes incluem espessura da parede intestinal, atenuação da parede, intensidade e padrão do realce parietal, extensão de comprometimento, presença de estenoses e dilatação pré-estenótica, presença de lesões salteadas, fístulas e abscessos, ingurgitamento da *vasa recta* (“Sinal do Pente”), proliferação da gordura mesentérica, adenopatia mesentérica, trombose venosa mesentérica e envolvimento extraintestinal da doença (BRASIL, 2017; CANTARELLI *et al.*, 2020; SANTOLIN *et al.*, 2023).

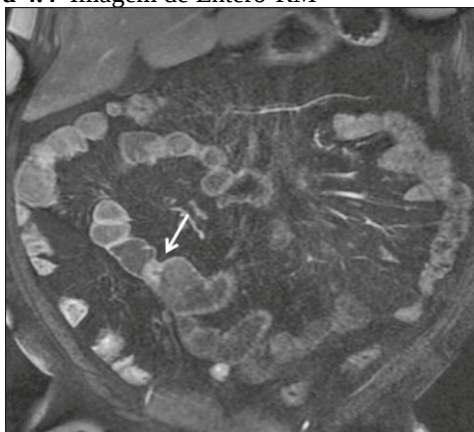
Figura 4.3 Imagem de Entero-TC



Legenda: A. Imagem coronal de entero-TC, após aplicação de contraste, revela espessamento parietal estenosante com hiper-realce da mucosa em íleo distal (seta reta) e ingurgitamento de vasos retos, sinal do pente, (seta curva). B. Imagem axial de entero-TC do mesmo paciente, mostrando espessamento estenosante do íleo distal (seta reta).

Fonte: Cantarelli *et al.*, 2020.

Figura 4.4 Imagem de Entero-RM



Legenda: Imagem de entero-RM após injeção de contraste gadolínio demonstra estenose focal (seta) e dilatação de segmento pré-estenótico.

Fonte: Cantarelli *et al.*, 2020.

Exames laboratoriais também são úteis para o diagnóstico e acompanhamento da doença. Nos exames de sangue, geralmente são detectada anemia, tanto por perda sanguínea, quanto pela má absorção gerada pela patologia, leucocitose, devido à inflamação, hipopotassemia, em casos de diarreia severa, e diminuição dos valores de vitamina B12, pela má absorção. Fatores que podem estar aumentados são a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e a Proteína C Reativa (PCR) (MARANHÃO *et al.*, 2015; BERNSTEIN *et al.*, 2015).

Por fim, os testes coprológicos e a coprocultura de rotina podem ser solicitados para descartar diagnósticos de diarreia infecciosa, como a infecção por *Clostridium difficile*, além de outras bacterioses, viroses ou parasitoses. Também é útil solicitar a pesquisa de sangue oculto nas fezes e leucócitos fecais. A lactoferrina e a $\alpha 1$ -antitripsina podem ser utilizadas para avaliar a presença de inflamação intestinal, embora dificilmente disponíveis em países em desenvolvimento. A calprotectina, um teste simples e disponível, pode ser avaliado para acompanhar a atividade inflamatória da doença (BERNSTEIN *et al.*, 2015).

Tratamento:

O tratamento da Doença de Crohn (DC) se baseia, principalmente, na terapêutica dos sintomas, não existindo, até o momento, um método eficiente capaz de curar o paciente. O manejo da doença pode apresentar alterações e adições de fármacos, doses e posologias dependendo do nível de progressão da DC no paciente. Cada um desses manejos possui objetivos diferentes, podendo variar entre tratar a fase aguda, obter a remissão dos sintomas e manter essa remissão (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

O principal tratamento farmacológico utilizado é a corticoterapia, sendo utilizado em todos em casos leves, moderados e graves da doença, apesar de não ser indicado para manutenção da remissão da DC ou para tratamentos de longo prazo, devido ao vasto número de efeitos colaterais desses medicamentos quando administrados continuamente, como insônia, hipertensão, aumento do peso, hiperglicemia e edema. O fármaco de escolha nessa terapia é a prednisona oral, sendo utilizada principalmente nas dosagens de 40 a 60 mg, 1x ao dia, com a dose reduzida gradualmente em uma escala de 5 mg por semana, a partir da 3ª semana, possuindo papel de destaque na conduta

de pacientes com sintomas leves, moderados e graves (GOMOLLÓN *et al.*, 2016).

A Budesonida de liberação ileal controlada (Entocort®) também tem grande eficácia na corticoterapia em casos leves e moderados da DC, sendo administrada por via oral (VO), 9 mg, por até 8 semanas, sendo utilizada, principalmente, quando se objetiva minimizar ao máximo os efeitos sistêmicos dos corticóides, devido à sua baixa biodisponibilidade (10-20 %) e efeito tópico ileal e colônico direito (VE-AUTHIER & HORNECKER, 2018).

Por possuir um efeito rápido e altamente eficaz, a Hidrocortisona é o corticosteróide utilizado no tratamento da DC grave e fulminante, sendo administrada por via intravenosa (IV), com dosagem de 100mg, de 8/8h. Apesar de ser capaz de induzir uma melhora significativa, esse fármaco provoca frequentemente efeitos indesejados a médio e longo prazo, devendo ser substituído pela Prednisona VO após a melhora clínica e retomada da via (BRASIL, 2017).

A Sulfassalazina - *um anti-inflamatório não-esteroide* - tem um importante papel na terapia adjuvante da DC colônica, sendo o medicamento de escolha no início do tratamento de casos leves a moderados, administrada VO na dosagem de 3-6 g/dia, variando conforme a tolerância do paciente. Em casos de desenvolvimento de intolerância ao uso por causa de alergias, Discrasias Sanguíneas, Pancreatite, Hepatite ou dor abdominal, o fármaco pode ser substituído pela Mesalazina, um derivado do mesmo princípio ativo, na dosagem de 4g/dia (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

Em casos moderados a graves, com ou sem presença de fístulas, os imunomoduladores são fármacos utilizados, sendo escolhidos especialmente para manutenção da remissão, destacando-se a Azatioprina (AZA) - *um análogo da tiopurina* - como fármaco de escolha, sendo administrada IV, em dose única diária de 2,0 a 2,5

mg/kg. Em casos de resposta ineficaz da terapia à Azatioprina, mesmo após 10 semanas de uso adequado, associa-se o Alopurinol, um inibidor da xantina oxidase capaz de auxiliar, por desvio metabólico, a ação das tiopurinas, sendo administrado via oral na dose de 100mg/dia, com redução posterior da dose da AZA pela metade. Em casos de histórico de efeito adverso ou hipersensibilidade à AZA deve-se optar pelo Metotrexato semanal, administrada via intramuscular, em doses de até 25 mg/semana (PACOSTA *et al.*, 2017; SANTOLIN *et al.*, 2023).

Em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com corticosteróides, tiopurinas ou Metotrexato opta-se pela terapia com Antifator de Necrose Tumoral (anti-TNF), sendo utilizados principalmente em casos graves e com fístulas perianais da DC, com o Infliximabe como fármaco de escolha. Quando combinados com os imunomoduladores, observa-se uma eficácia terapêutica ainda maior desses medicamentos, revelando um importante papel de sinergismo entre os dois modelos de terapia. Os anti-TNF são capazes de promover uma resposta positiva na saúde do paciente em até 2 semanas após o início da terapia, sendo ainda mais eficazes se aplicados nos primeiros 2 anos (NGUYEN; SINGH; SANDBORN, 2020).

A intervenção cirúrgica é reservada, principalmente, para os casos de Doença de Crohn com presença de fístulas sintomáticas, volumosas e associadas à diarreia ou ao supercrescimento bacteriano intestinal. Opta-se pela drenagem cirúrgica de abscessos maiores que 5 mm, sendo essa intervenção indispensável nesses casos, por ser uma condição para o início do tratamento com anti-TNF ou imunomoduladores. A presença de fístulas de alto débito requer, normalmente, abordagens cirúrgicas, destacando-se como as principais o desvio intestinal

proximal, a ressecção do segmento afetado e o fechamento da fístula (BUIRAGO *et al.*, 2023).

Em gestantes, é necessário prolongar ao máximo os períodos de remissão, devendo a gestação ser planejada para esses períodos, devido à relação da DC com o abortamento, desnutrição e parto pré-termo. O tratamento da DC em gestantes possui ressalvas quando comparado com o de adultos comuns, destacando-se a contraindicação absoluta do Metotrexato e a reposição do ácido fólico durante o uso da Sulfassalazina, com dose segura deste medicamento estabelecida em até 3g/dia (NGUYEN *et al.*, 2016).

Em pacientes pediátricos, o tratamento da DC costuma ser mais agressivo, principalmente quando utilizada a associação entre imunomoduladores e corticosteróides, preferindo-se a monoterapia com imunomoduladores, se em fase precoce da doença. A corticoterapia pode interferir diretamente na puberdade do paciente pediátrico, principalmente quando associada aos distúrbios intestinais e alimentares provocados pela Doença de Crohn. A terapia com o anti-TNF é aprovada apenas a partir dos 6 anos de idade, não havendo indicação segura para pacientes mais jovens. O escalonamento da terapia de pacientes pediátricos é a mesma que a preconizada para adultos, adicionando-se, apenas, a utilização da terapia nutricional polimérica para suprir as perdas nutricionais advindas da DC, com o intuito de garantir um crescimento adequado e saudável a esses pacientes (BRASIL, 2017; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

CONCLUSÃO

A partir dos aspectos delineados pelo estudo foi possível concluir que a Doença de Crohn está intimamente relacionada aos comportamentos alimentares da sociedade e ao uso de tabaco, apesar de ser uma doença multifatorial. Ademais, ficou claro que se trata de uma patologia considerada emergente em todo o mundo com o crescimento da prevalência da inflamação crônica em todos os países ocidentais, sobretudo, o Brasil.

Também, evidenciou-se que não existe relação étnica-racial para o acometimento da enfermidade e que o diagnóstico dela envolve uma boa História Clínica e o Exame Físico para sua suspeita, haja vista que os sinais e sintomas precoces da doença (diarreia, dor abdominal e sangramento retal) são inespecíficos para outras doenças do trato gastrointestinal. Assim, é necessário um compilado de achados endoscópicos, radiológicos e histopatológicos para confirmar a presença da inflamação com auxílio de enterotomografias e, por vezes, enterorressonâncias magnéticas.

Por fim, fica evidente a necessidade de mais pesquisas científicas sobre a doença em questão para agregar novas perspectivas terapêuticas eficazes na erradicação dos fatores que predis põem e mantêm contínua o processo inflamatório no sistema digestivo, bem como traçar novas hipóteses sobre a etiologia, explorando os aspectos fisiopatológicos que influem no padrão de acometimento das Doenças Inflamatórias Intestinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAPURKAR, A. D. *et al.* Risk factors for inflammatory bowel disease: A prospective multi-center study. *Indian Journal of Gastroenterology*, v. 37, n. 3, p. 189–195, 1 maio 2018. DOI: 10.1007/s12664-018-0850-0
- ANANTHAKRISHNAN, A. N. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Annals of Internal Medicine*, v. 156, n. 5, p. 350, 6 mar. 2012. DOI: 10.1059/0003-4819-156-5-201203060-00007
- ANANTHAKRISHNAN, A. N. *et al.* Long-term Intake of Dietary Fat and Risk of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gut*, v. 63, n. 5, p. 776–784, 1 maio 2014. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305304
- BAÊTA, O. M. *et al.* Doença de Crohn - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatologia e patogênese, fatores de risco, diagnóstico clínico, diagnóstico imagiológico, manifestações extra intestinais, tratamento, nutrição e dieta. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 4, p. 17438–17454, 14 ago. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-265
- BERNSTEIN, C. *et al.* World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines Doença Inflamatória Intestinal. [S. l.: s. n.], 2015. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000660
- BRITO, R. C. V. D. *et al.* Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019. *Revista Educação em Saúde*, v. 8, n. 1, p. 127–135, 13 jul. 2020. DOI: 10.29237/2358-9868.2020v8i1.p127-135
- BUITRAGO, B. *et al.* Manejo cirúrgico da Doença de Crohn: indicações, técnicas de abordagem e cuidados pós-operatórios. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 3, p. 13603–13618, 26 jun. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-407
- BURLIN, S. *et al.* Using computed tomography enterography to evaluate patients with Crohn's disease: what impact does examiner experience have on the reproducibility of the method? *Radiologia Brasileira*, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 13–18, 2017. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0131
- CANTARELLI, B. *et al.* Evaluating inflammatory activity in Crohn's disease by cross-sectional imaging techniques. *Radiologia Brasileira*, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 38–46, 2020. DOI: 10.1590/0100-3984.2018.0096
- CAPARRÓS, E. *et al.* Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*, v. 13, n. 1, 1 jan. 2021. DOI: 10.1080/19490976.2021.1949096
- CORNISH, J. A. *et al.* The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 103, n. 9, p. 2394–2400, set. 2008. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x
- CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease. *JAMA*, [s. l.], v. 325, n. 1, p. 69, 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.18936
- DANESE, S. *et al.* Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 9, n. 8, p. 601–606, 2015. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv067
- DE BRUYN, M.; VERMEIRE, S. NOD2 and bacterial recognition as therapeutic targets for Crohn's disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, v. 21, n. 12, p. 1123–1139, 2 nov. 2017. DOI: 10.1080/14728222.2017.1397627
- DE, D. *et al.* Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS no 966, de 2 de outubro de 2014. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/doencacrohn.pdf>>. Acesso em: 29 Maio 2024.
- EL-CHAMMAS, K. *et al.* Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease—a single center experience. *The Journal of pediatrics*, v. 162, n. 4, p. 783–787, 2013. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.014
- FRANCES, D.; MONAHAN, F.; SHARON, A. Problemas do intestino. In: MONAHAN, F.; SANDS, J. K.;
- NEIGHBORS, M.; MAREK, J. F.; GREEN, C. J. Enfermagem médico-cirúrgica: perspectivas de saúde e doença. 8 ed. Loures, Portugal: Lusodidacta, 2010. p. 1284-1291.

FREEMAN, H. J. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 31, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.31

GEVERS, D. *et al.* The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Cell Host & Microbe*, v. 15, n. 3, p. 382–392, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005

GOMOLLÓN, F. *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 11, n. 1, p. 3–25, 22 set. 2016. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.

HODGSON, H. J. F. 1 Pathogenesis of Crohn's disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, v. 12, n. 1, p. 1–17, mar. 1998. DOI:10.1016/S0950-3528(98)90083-5

IMBRIZI, M. *et al.* SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 59, p. 20–50, 24 mar. 2023. DOI: 10.1590/S0004-2803.2022005S1-02.

JARMAKIEWICZ-CZAJA, S. *et al.* Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes*, v. 13, n. 12, p. 2388, 16 dez. 2022. DOI: 10.3390/genes13122388

JUNQUEIRA, A. H. Uma visão geral das manifestações orais de doenças gastrointestinais. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 3, n. 7, p. 11–25, 2021. DOI: 10.36557/2674-8169.2021v3n7p11-25

KUMAR, V.; ABBAS A. K.; ASTER, J. C. Robbins & Cotran Patologia - Bases patológicas das doenças. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

LICHTENSTEIN, G. R.; *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, [s. l.], v. 113, n. 4, p. 481–517, 2018. DOI: 10.1038/ajg.2018.27

LIU, J. Z. *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*, v. 47, n. 9, p. 979–986, 20 jul. 2015. DOI: 10.1038/ng.3359

MAHID, S. S. *et al.* Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 81, n. 11, p. 1462–1471, 1 nov. 2006. DOI: 10.4065/81.11.1462

MARANHÃO, D. D. de A.; VIEIRA, A.; CAMPOS, T. de. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *J. bras. med*, [s. l.], v. 103, n. 1, 2015.

MARTINS, K. R. Doenças inflamatórias intestinais na região Sudeste do Brasil: um estudo retrospectivo. *Repositorio.ufu.br*, 2017. DOI:10.14393/ufu.te.2017.124

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. [S. l.: s. n.], 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf>.

NGUYEN, N. H.; SINGH, S.; SANDBORN, W. J. Positioning Therapies in the Management of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, n. 6, p. 1268–1279, maio 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.035

NGUYEN, G. C. *et al.* The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*, v. 150, n. 3, p. 734–757.e1, mar. 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.003

OLIVEIRA, A. A. *et al.* Manifestações orais e maxilofaciais da doença de Crohn: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, p. e442111335459-e442111335459, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35459>

PAPACOSTA, N. G. *et al.* DOENÇA DE CROHN: Revista de Patologia do Tocantins, v. 4, n. 2, p. 25–35, 20 jun. 2017. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p25

PARADIS, T. *et al.* Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 5, p. 2506, 2 mar. 2021. DOI: 10.3390/ijms22052506

PARKES, G. C.; WHELAN, K.; LINDSAY, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, n. 8, p. 717–725, ago. 2014. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.02.002

PASSOS, M. A. T.; CHAVES, F. C.; CHAVES-JUNIOR, N. THE IMPORTANCE OF COLONOSCOPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD*, [s. l.], v. 31, n. 2, 2018. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1374

PINHEIRO, P. Doença de Crohn: sintomas, causas e tratamento. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/gastroenterologia/doenca-de-crohn/#:~:text=Os%20sinais%20e%20sintomas%20mais%20t%C3%ADpicos%20da%20doen%C3%A7a>>. Acesso em: 11 jun. 2024.

POUSINHA A. C. P. Doença de Chron pediátrica: influência da nutrição entérica na microbiota. 2015. f. 40. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Lisboa Faculdade de medicina clínica universitária de pediatria, 2015.

ROCHA, V. S. *et al.* Panorama epidemiológico de internações por doença inflamatória intestinal no Brasil por região e unidades federativas, entre os anos de 2018 e 2022. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 1, p. 5407–5431, 2024. DOI:10.34119/bjhrv7n1-439

RUBIN, E.; PALAZZA, J. P. Doença intestinal inflamatória. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.;

SCHWARTING, R.; STRAYER, D. *Patologia: Bases clínico-patológicas em medicina*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 710, 725-730.

SANTOLIN, L. *et al.* Doença de Crohn - uma revisão. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*, [s. l.], v. 15, n. 12, p. 15973–15994, 2023. DOI: 10.55905/cuadv15n12-047

SCHOULTZ, I.; KEITA, Â. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease—Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells*, v. 8, n. 2, p. 193, 22 fev. 2019. DOI: 10.3390/cells8020193

SINGH, N.; BERNSTEIN, C. N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 10, p. 1047–1053, 19 out. 2022. DOI: 10.1002/ueg2.12319

TAN, C. X. W. *et al.* Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *British Dental Journal*, v. 221, n. 12, p. 794–799, dez. 2016. DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.954

TORRES, J. *et al.* Crohn's Disease. *The Lancet*, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1

VEAUTHIER, B. & HORNECKER, J. R. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, [s. l.], v. 98, n. 11, p. 661–669, 2018.

WALFISH, A. E.; ANTONIO, R. Doença de Crohn. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/doen%C3%A7a-inflamat%C3%B3ria-intestinal/doen%C3%A7a-de-crohn>>.

What are tight junctions? Microbiology institute, 2024. Disponível em: <<https://www.mbi.nus.edu.sg/mbinfo/what-are-tight-junctions/>>. Acesso em: 24 jun. 2024.

WILKINS, T.; JARVIS, K.; PATEL, J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *American Family Physician*, [s. l.], v. 84, n. 12, p. 1365–1375, 2011.

ZHANG, Y.-Z.; LI, Y.-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 1, p. 91, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91



Capítulo 5

DOENÇA CELÍACA: ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS

MARIA FERNANDA IZAIAS NOVAIS¹
JAMILY IZABEL ALVES DOS SANTOS¹
MARIA CLARA CAZUZA PEREIRA²
KETHYLEN YASMIN LUCENA FURTADO³
IRIS TAVEIRA MIRANDA PEREIRA¹
VALÉRIA DOS SANTOS TURBANO¹
THEREZA MARIA TAVARES SAMPAIO⁴
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO⁴

1. *Discente - Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Discente – Medicina do Centro Universitário Santa Maria – UNIFSM, Cajazeiras, Paraíba, Brasil.*
3. *Discente – Enfermagem da Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato, Ceará, Brasil.*
4. *Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Celiac Disease; Diagnosis; Glutens.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.5

INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é causada pela resposta autoimune de intolerância à ingestão de glúten, proteína presente em cereais, como a cevada, o trigo e o malte, em indivíduos com predisposição genética. A patologia é composta pelo processo inflamatório da mucosa intestinal, que leva ao quadro de atrofia vilositária e má absorção, dentre outras sintomatologias. Além disso, a resistência da proteína às enzimas digestivas, com a formação de derivados peptídicos, pode desencadear resposta imunogênica (SILVA; FURLANETTO, 2010).

O aparecimento da doença pode se dar durante a infância ou vida adulta, com o desenvolvimento da intolerância de forma permanente. Porém, mesmo pequenas quantidades de glúten são capazes de desencadear danos intestinais e sintomas variados, como dor abdominal e perda de peso (BONGIOVANNI, 2010).

Em contexto mundial, a DC é considerada um problema de Saúde Pública, devido à elevada prevalência, à constante associação com morbidade e a sua relação com o aparecimento de complicações graves, como a osteoporose e tumores gastroenterológicos (Pratesi; Gandolfi, 2005). A mortalidade por DC é cerca de duas vezes superior à mortalidade por outras causas na população geral, com um aumento das mortes relevante durante o primeiro ano de diagnóstico da doença, principalmente devido à malignidades intestinais ou condições tumorais, como o surgimento de linfomas (COTTON *et al*, 1999).

As manifestações clínicas atípicas são a forma mais comum da doença, com os sintomas sendo não percebidos por causa da latência ou da sua ausência, o que torna o diagnóstico cada vez mais desafiador. Esse fato faz com seja necessária a participação de outros

profissionais da saúde no processo de diagnóstico e tratamento, além do gastroenterologista (GUEVARA, 2002).

Ademais, tratando-se de uma anormalidade intrínseca na regulação do sistema imune, é percebida uma coexistência entre a DC e outras doenças autoimunes, como *Diabetes Mellitus* tipo 1, doença de Addison e Lúpus Eritematoso Sistêmico. Além de a DC ser de 4 a 8 vezes mais comum em pessoas com doenças autoimunes da tireoide do que na população geral (MELO, 2005).

O presente estudo procurou expor as particularidades da Doença Celíaca, elencando as nuances epidemiológicas, patogênicas, clínicas e as diferentes alternativas de diagnóstico e tratamento da patologia em questão.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura através de publicações científicas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), no período de 1990 a 2024. Outrossim, a fim de compreender melhor a abordagem do tema no Brasil, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Na busca no banco de dados, foram empregadas as seguintes palavras-chave: "*Celiac Disease*", "*Diagnosis*" e "*Glutens*". Para a interseção das palavras, adotou-se a expressão booleana "AND". Os critérios de inclusão 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 documentos que fossem comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não tratavam do tema central.

As informações dos artigos foram organizadas em uma planilha que incluiu o ano de publicação, os autores, a base de dados e a revista ou jornal em que foi veiculado. A compilação dos dados foi realizada no *software Microsoft Office Word*, e as informações foram submetidas a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados. Após a triagem dos artigos, foi realizada uma leitura detalhada para seleção dos dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: etiopatogenia, epidemiologia, classificação da doença (formas sintomáticas e assintomáticas), diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogenia:

A Doença Celíaca, enteropatia sensível ao glúten ou *sprue não tropical*, é uma doença autoimune que afeta o intestino delgado. O glúten é o principal causador dessa patologia, essa proteína se encontra prevalentemente nos cereais como o trigo, malte, cevada e centeio. Em cada cereal, a fração tóxica recebe um nome diferente (CRUCINSKY, 2015).

A DC é desencadeada em grupos de indivíduos geneticamente predispostos, como mulheres, associação de HLA, indivíduos com doença da tireoide e Diabetes *Mellitus* dependente de insulina. Ela é associada a certos alelos dos genes HLA-DQ2 e HLA-DQ8 que são responsáveis por levar os fragmentos de glúten às células e desencadear resposta autoimune

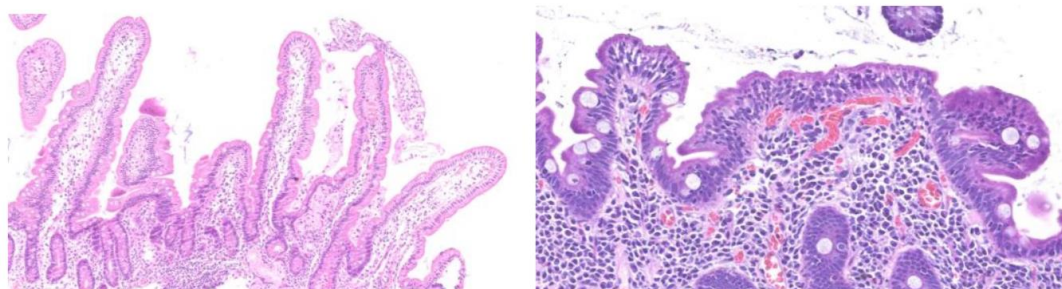
(TYE-DIN *et al.*, 2020; Lebowitz; Sanders; Green, 2018).

O intestino humano é internamente revestido por vilosidades para aumentar a área da superfície intestinal, facilitando assim a absorção de nutrientes. Essas vilosidades são sustentadas pela lâmina própria, onde se encontram vasos sanguíneos e linfáticos responsáveis por receber os produtos resultantes do processo de digestão (SOLLID *et al.*, 2020).

A gliadina, um componente do glúten envolvida na DC, não é completamente digerida pelas enzimas intestinais, e o produto parcial desse processo é uma mistura de peptídeos que desencadeiam a resposta imune. Além disso, a gliadina aumenta a permeabilidade das junções intercelulares das células epiteliais intestinais que, somada à estimulação da liberação de zonulina (substância que desmonta as junções), permite que os peptídeos prejudiciais entrem em contato com a lâmina própria e com a corrente sanguínea, potencializando a inflamação (CAIO, 2019).

A ingestão do glúten também conduz a infiltração da mucosa intestinal por linfócitos C- D8^+ e CD4^+ da lâmina própria, com produção de citocinas pró-inflamatórias e metaloproteases. Esses fatores, aliados à morte de células epiteliais intestinais impelida pelos linfócitos intraepiteliais, acarretam em hiperplasia criptal e atrofia vilosa, como pode ser observado na **Figura 5.1**, causando perturbações no funcionamento do organismo (PAGLIARI *et al.*, 2015).

Figura 5.1 Histologia de duodeno corada em hematoxilina eosina



Legenda: A imagem da esquerda mostra um duodeno normal, com presença de vilosidades altas, delgadas, em proporção igual ou superior à 3:1 em relação às criptas; ausência de linfocitose intraepitelial; a imagem da direita compatível com doença celíaca, com presença de atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas e linfocitose intraepitelial.
Fonte: Cruz *et al.*, 2023.

Outros aspectos imunes que relacionam-se com a DC são: a proliferação de enterócitos dependentes de IL-15, modificações estruturais e ativação da imunidade inata pelos peptídeos de gliadina (KIM; MAYASSI; JABRI, 2015).

A DC é, portanto, uma doença autoimune complexa causada pela interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, especificamente, a ingestão de glúten.

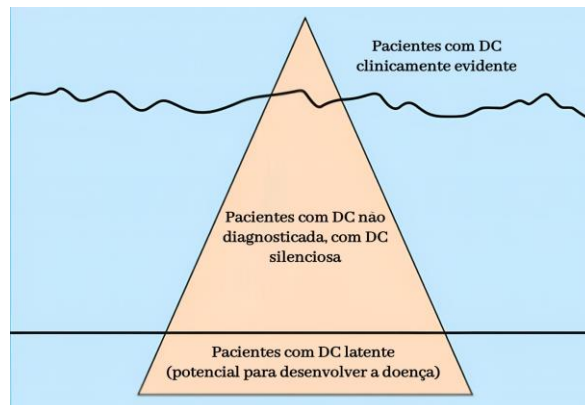
Epidemiologia:

A Doença Celíaca foi, durante décadas, considerada rara, com taxas de prevalência de aproximadamente 1:5.000 e afetando quase exclusivamente os europeus ou pessoas de origem europeia (Barker; Liu, 2008; Nejad *et al*, 2011). Porém, sabe-se hoje que a Doença Celíaca é um distúrbio global com taxas de prevalência variáveis entre as regiões do planeta, e com incidência crescente em todo o mundo (Janatol-makan *et al.*, 2024). Além disso, a sua

pre-valorência aumentou nos últimos 30 anos devido à melhoria nos métodos de diagnóstico e ao próprio aumento da incidência de DC, assim como o de outras doenças autoimunes (SAHIN, 2021; ALMEIDA *et al*, 2013).

A verdadeira prevalência da Doença Celíaca ainda é difícil de ser determinada e a sua carga epidemiológica é muitas vezes subestimada, pois é um distúrbio associado a um amplo espectro de sintomas, o que pode explicar as baixas taxas epidemiológicas no passado. Nesse sentido, o iceberg é um modelo comumente utilizado para explicar a sua epidemiologia, assim como pode ser observado na **Figura 5.2**, na qual a ponta do iceberg representa os pacientes que apresentam a forma mais clássica e evidente da doença e a porção invisível, mas muito maior, faz referência aos casos mais atípicos ou que apresentam a forma silenciosa do distúrbio (MURRAY; SCANLON, 2011; FEIGHERY, 1999).

Figura 5.2 Modelo de iceberg representando a prevalência da Doença Celíaca.



Legenda: A imagem da esquerda mostra um duodeno normal, com presença de vilosidades altas, delgadas, em proporção igual ou superior à 3:1 em relação às criptas; ausência de linfocitose intraepitelial; a imagem da direita compatível com doença celíaca, com presença de atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas e linfocitose intraepitelial.
Fonte: Feighery, 1999.

A Doença Celíaca possui distribuição geográfica ampla e variável. Isso resulta de fatores genéticos e físicos, como os genes HLA (antígeno leucocitário humano) e exposição ao glúten, que variam em cada região (Gujral; Freeman; Thomson, 2012). Ademais, sua incidência não está limitada ao continente Europeu, embora estudos revelem que a sua prevalência é mais elevada nesse continente (0,8%), assim como na Oceania (0,8%) (Sahin, 2021). Na América do Sul, a DC foi historicamente considerada rara, mas estudos epidemiológicos indicam que a doença era anteriormente subdiagnosticada. No Brasil, estudos revelaram uma prevalência de 1:681 em doadores de sangue saudáveis (GUJRAL; FREEMAN; THOMSON, 2012).

A Doença Celíaca pode ocorrer em qualquer idade, mas a sua incidência é aproximadamente duas vezes maior em crianças do que em adultos (Calado; Verdelho Machado, 2021). As causas para uma maior prevalência durante a infância ainda não são claras, mas existem algumas explicações possíveis, como a influência de alguns fatores ambientais e infecções virais. Além disso, uma outra explicação alternativa seria que os casos que aparecem na infância evoluem para a latência ou tolerância,

de modo que tais pacientes apresentam resultados sorológicos negativos à medida que envelhecem (MARINÉ *et al*, 2010; ALMEIDA *et al*, 2013)

A DC é mais comum em mulheres, com uma proporção homem-mulher de 2,1 para 3,1. Isso pode ser explicado por taxas mais elevadas de doenças autoimunes entre as mulheres no geral, a diferença no comportamento de procura de cuidados de saúde entre homens e mulheres e uma maior probabilidade de doença sintomática entre mulheres do que entre homens (JÁNATOLMAKAN *et al.*, 2024; GREEN; LEBWOHL; GREYWOODE; 2015).

Por fim, os grupos de risco para a Doença Celíaca incluem parentes de primeiro grau de pacientes que apresentam o distúrbio (prevalência de até 7,5%), pacientes que possuem doenças autoimunes, deficiência de IgA e cromossomopatias (CALADO; VERDELHO MACHADO, 2021).

Manifestações clínicas:

A Doença Celíaca apresenta-se de maneira diversa devido à diferença na intensidade, extensão e localização da inflamação no intestino. Além disso, a sensibilidade individual ao glúten, a quantidade consumida, o momento

em que foi introduzido na alimentação e o efeito protetor do aleitamento materno também influenciam na ampla gama de sintomas clínicos. Todos esses elementos relacionados contribuem para a diversidade nas manifestações clínicas.

A DC pode ser classificada seguindo a sua apresentação clínica, de acordo com os sinto-

mas apresentados, ou seu padrão histológico, com base nas características observadas nos exames histológicos do intestino delgado. Conforme apresentado na **Tabela 5.1**, as manifestações podem ser agrupadas em duas formas: clássica e atípica.

Tabela 5.1 Principais formas de manifestação clínica da Doença Celíaca

Formas de DC	Manifestações Clínicas
Forma clássica	Má absorção intestinal sintomática.
Forma atípica	Ausência de sintomas ou poucos sintomas gastrointestinais, presença de sintomas atípicos.

Fonte: Liu *et al.*, 2014.

Comumente, a Doença Celíaca inicia-se com manifestações da forma clássica ou típica. Conforme a Portaria do Ministério da Saúde (2009), essa forma inclui sintomas gastrointestinais de má-absorção como diarreia crônica, frequentemente acompanhada de inchaço abdominal e perda de peso. Além disso, pode envolver diminuição da gordura subcutânea, atrofia da musculatura glútea, falta de apetite, mudanças de humor (como irritabilidade ou apatia), vômitos e anemia.

Na infância, a DC define-se pelo aparecimento de sinais e sintomas relacionados ao trato digestivo, como diarreia crônica, distensão e dor abdominal, ganho ponderal insuficiente ou perda de peso, atraso de crescimento e vômitos, que começam a surgir entre os 6 e 24 meses de idade, após a introdução de alimentos que contêm glúten na dieta da criança (I-GASTRO-PED).

Essa forma clínica pode se agravar em casos conhecidos como crise celíaca, que ocorre quando o diagnóstico e tratamento são retardados, especialmente entre o primeiro e o segundo ano de vida, muitas vezes desencadeada por infecções. Essa complicação potencialmente

fatal caracteriza-se pela diarreia grave, levando à desidratação, inchaço abdominal decorrente à perda severa de potássio e desnutrição grave, além de outras manifestações como sangramento e espasmos musculares derivados da diminuição de cálcio no sangue (BRASIL, 2009).

A forma atípica ou extra-digestiva é definida por um quadro com poucos sintomas, em que os problemas digestivos estão ausentes ou, quando presentes, não são os mais proeminentes. Os sintomas podem incluir problemas dentários, osteoporose, baixa estatura, atraso na puberdade, infertilidade, anemia por deficiência de ferro que não responde ao tratamento convencional, deficiência inexplicada de ácido fólico ou vitamina B12, doenças neurológicas, alterações comportamentais, artrite e doenças hepáticas (Beltrame, 2009). Outra manifestação comum é a dermatite herpetiforme, que pode ser considerada uma variante da DC, na qual apresenta erupções cutâneas dolorosas e pruriginosas. A **Figura 5.3** demonstra as bolhas e urticárias na região dos cotovelos, característica sintomatologia da patologia descrita.

Figura 5.3 Dermatite herpetiforme na superfície extensora dos cotovelos



Legenda: Exantema cutâneo papulovesicular pruriginosa simétrica nos cotovelos. **Fonte:** Manual MSD, (2024).

Em idosos, os sintomas da Doença Celíaca tendem a ser mais atípicos. Isso significa que, em comparação com adultos mais jovens, os idosos têm maior probabilidade de apresentar manifestações clínicas menos comuns da doença, como a anemia ferropriva, a osteopenia ou osteoporose, o déficit de ácido fólico e de vitamina B12, em vez dos sintomas gastrointestinais clássicos, como a diarreia crônica e a perda de peso. Devido a essa apresentação atípica, podem ocorrer sub-diagnósticos ou diagnósticos tardios. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde considerem a possibilidade de Doença Celíaca ao avaliar idosos com sintomas inexplicados ou condições médicas associadas, para garantir um tratamento adequado e oportuno (RATO; TEIXEIRA VERÍSSIMO, 2020).

No momento presente, os quadros atípicos vêm se tornando mais prevalentes, com muitos casos passando despercebidos devido à falta de sintomas óbvios (Liu *et al.*, 2014). Dessa forma, foi comparado que as manifestações clínicas da Doença Celíaca assemelham-se a um iceberg, em relação à distribuição das várias formas da DC. A ponta do iceberg, ou seja, a parte visível e menor, representa os casos de manifestação de sintomas típicos. Abaixo da superfície, representada pela parte submersa, seriam os pa-

cientes assintomáticos. Através dessa comparação do “iceberg celí-aco” é evidente que a falta de sintomas visíveis dificulta o tratamento precoce e facilita o agravamento da patologia (ARAÚJO *et al.*, 2010).

É importante destacar que a Doença Celíaca desencadeia uma resposta imunológica que pode ser confundida com outras alergias ou alterações alimentares, tais como a alergia ao trigo, sensibilidade ao glúten não celíaca, intolerância à lactose, síndrome do intestino irritável, alergias alimentares em geral e até mesmo distúrbios gastrointestinais não relacionados à alimentação. Ou seja, os sintomas e reações imunológicas da Doença Celíaca podem ser semelhantes aos de outras condições relacionadas à alimentação, o que também dificulta o diagnóstico preciso (QUEIROZ; SIMIONI; UGRI-NOVICH, 2020).

Formas assintomáticas:

Há também grupos específicos de pacientes que não apresentam manifestações ou têm poucos sintomas, mas cujos exames de sangue indicam a presença da Doença Celíaca. A forma assintomática (silenciosa) é identificada por meio de alterações nos exames de sangue e nas análises do tecido intestinal que são compatíveis com a doença, mesmo na ausência de sintomas clínicos. Essa situação é

observada com mais frequência em grupos de risco, como familiares diretos de pessoas com doença celíaca, e tem sido mais reconhecida nas últimas duas décadas, especialmente após o desenvolvimento de testes sorológicos específicos para essa condição (Brasil, 2009). Dependendo dos resultados da análise da mucosa do intestino delgado, eles podem ser classificados como tendo doença celíaca silenciosa (se houver alterações na histologia) ou como portadores de doença celíaca potencial ou latente (se não houver alterações na análise da estrutura do tecido). Em ambos os casos, esses pacientes podem desenvolver sintomas ou agravamento do quadro se continuarem consumindo glúten. Portanto, é necessário que esses pacientes sejam acompanhados, mas a restrição da dieta com glúten não deve ser realizada até que a confirmação da doença seja obtida por meio da análise histológica (LIU *et al.*, 2014) (**Tabela 5.2**).

Recentemente, novos termos foram criados para melhor entender a sensibilidade ao glúten, como as definições de DC latente e potencial. Ambas as condições ocorrem quando não são observadas anormalidades na mucosa do intestino delgado enquanto o indivíduo consome glúten. A forma latente é diagnosticada quando uma pessoa tem uma biópsia intestinal normal enquanto consome glúten, mas em outro momento (anterior ou posterior), apresenta atrofia parcial das vilosidades intestinais. Essa atrofia pode ser revertida para a normalidade ao adotar uma dieta sem glúten (Sdepanian; Morais; Fagundes-Neto, 1999). Já a Doença Celíaca potencial se refere a casos em que os indivíduos nunca apresentaram anormalidades na biópsia intestinal característica da enfermidade, mas há um risco aumentado de desenvolver a doença, de acordo com resultados positivos em exames sorológicos (Rato, 2020)

Tabela 5.2 Formas assintomáticas da Doença Celíaca.

Formas de DC	Definição
Forma silenciosa	Diagnóstico ocasional, histológico ou sorológico, em indivíduos assintomáticos.
Forma latente	Há duas formas: 1- Em pacientes previamente diagnosticados com a doença celíaca, que responderam bem à dieta livre de glúten e que apresentam uma histologia intestinal normal ou apenas um aumento de linfócitos na mucosa. 2- Em indivíduos com mucosa intestinal saudável, que consomem glúten normalmente e que eventualmente desenvolverão a doença celíaca no futuro.

Fonte: Liu *et al.*, 2014.

Diagnóstico:

O padrão de diagnóstico para confirmação de Doença Celíaca, em adultos, é baseado na análise de alterações da mucosa intestinal, por meio da biópsia duodenal, em conjunto com a sorologia positiva para a doença. No entanto, outros exames laboratoriais podem ser utilizados, caso os métodos anteriores não sejam suficientes para determinar a DC (KIMILOĞLU *et al.*, 2023).

A biópsia duodenal, geralmente coletada por endoscopia da segunda porção do duodeno, permite a análise da mucosa intestinal, que em processo patológico apresenta aumento de linfócitos intraepiteliais (LIE), hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades. Com base na avaliação e na presença de uma ou mais dessas lesões, a DC pode ser subdividida conforme a classificação de Marsh:

Marsh I: lesão infiltrativa; arquitetura vilosa e mucosa normal; aumento de LIE (>30-40 linfócitos por 100 enterócitos contados).

Marsh II: lesão hiperplásica semelhante ao Marsh I, mas com presença de hiperplasia de criptas.

Marsh III: lesão destrutiva; subdividido em IIIa – atrofia vilosa parcial. IIIb - atrofia vilosa subtotal e IIIc atrofia vilosa total.

Essas alterações devem ser acompanhadas do teste sorológico positivo para que se conclua o diagnóstico (SILVA; FURLANETTO, 2010. VILLANACCI, 2020).

O marcador sorológico de anticorpos anti-transglutaminase da classe IgA (tTGA), deve ser utilizado logo no processo inicial de triagem, uma vez que é o teste com maior sensibilidade para DC, com especificidade estimada em torno de 90% (Kimiloğlu *et al.*, 2023). Por outro lado, o teste de anticorpos anti-

endomísios (EMA) da classe IgA, apesar de especificidade absoluta para DC, apresenta menor sensibilidade que o marcador tTGA. Além disso, o teste de anticorpos antigliadina (AGA) da classe IgA é menos utilizado devido aos níveis de sensibilidade e especificidade significativamente inferiores ao tTGA e ao EMA (Villanacci, 2020). No entanto, os testes sorológicos realizados em pacientes com deficiência de anticorpos IgA podem resultar em um falso negativo para a DC. Portanto, é válido que durante a análise dos marcadores sorológicos, avalie-se também a dosagem sérica de IgA. Nesses casos, sugere-se que, em pacientes com deficiência seletiva para esse anticorpo, seja realizada a sorologia baseada em IgG (EMA IgG e tTGA IgG). Outros métodos de diagnósticos alternativos são mostrados na **Tabela 5.3** (KIMILOĞLU *et al.*, 2023; VILLANACCI, 2020).

Tabela 5.3 Métodos de diagnóstico alternativos para Doença Celíaca

Exames laboratoriais	Método	Indicativo clínico
Testes genéticos	Espécimes clínicos	Exclusão de diagnóstico para DC na ausência de HLA-DQ2 (e suas frações) e – DQ8 em casos de dúvida diagnóstica e predisposição para DC.
Imunohistoquímica	Biópsia duodenal	Número de linfócitos T CD3 e CD8 superiores a 25 a cada 100 células epiteliais.
Sensibilidade ao glúten não celíaca	Ingestão de glúten	Avaliação de manifestações clínicas e da disposição linear de linfócitos T na parte mais profunda da mucosa juntamente com um aumento no número de eosinófilos na lâmina própria.

Fonte: Kimiloğlu *et al.*, 2023; Villanacci, 2014.

Tratamento:

O tratamento da Doença Celíaca é baseado em uma dieta rigorosa e permanente sem glúten. Isso significa evitar todos os alimentos que contenham trigo, cevada e centeio, e optar por alimentos naturalmente sem glúten, como frutas, legumes, carne, peixe, ovos, arroz e batata. A consulta com um nutricionista especializado é fundamental para garantir uma di-

eta equilibrada e prevenir deficiências nutricionais (HÁHN *et al.*, 2014).

Outrossim, o glúten pode estar presente como excipiente em medicamentos, incluindo cápsulas, comprimidos e suspensões orais, o que pode dificultar a adesão completa a uma dieta sem glúten para pacientes que necessitam desses remédios. Portanto, a leitura atenta das bulas é crucial, pois a farinha de trigo pode ser um

ingrediente não evidente em muitos medicamentos. Estudos de 1990 mostraram a presença de gliadina em uma alta porcentagem de medicamentos nos Estados Unidos e na Iugoslávia. No Brasil, um estudo detectou gliadina em apenas 1,3% dos medicamentos analisados, sem representar riscos significativos para pacientes celíacos (NASCIMENTO; TAKEITI; BARBOSA, 2012).

Além da dieta, é essencial evitar a contaminação cruzada em casa, usando utensílios e superfícies de preparo separados. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de suplementos vitamínicos, como o ferro, vitamina D e vitaminas do complexo B, como também minerais para corrigir deficiências nutricionais. O monitoramento regular por um gastroenterologista é importante para acompanhar a resposta ao tratamento e realizar exames de sangue periódicos (TAYLOR *et al.*, 2008).

CONCLUSÃO

A Doença Celíaca é um distúrbio autoimune definido por alterações morfológicas nas vilosidades intestinais, como de atrofia vilositária e má absorção, causadas por respostas imunológicas e inflamatórias ao consumo de glúten. Existem 4 formas de apresentação da doença: típica, atípica, silenciosa e latente; que são definidas de acordo com a apresentação dos sintomas e os indicadores laboratoriais.

O diagnóstico padrão é feito a partir de análise de alterações da mucosa intestinal, por meio da biópsia duodenal, somada à sorologia positiva para a doença. O tratamento consiste na adoção de dieta isenta de glúten, além da reposição de vitaminas e nutrientes, em alguns casos.

Por fim, nota-se a importância de informar a população geral sobre os aspectos desta patologia, a fim de proporcionar diagnóstico precoce, para que haja tratamento adequado e melhoria da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, Lucas Malta *et al.* Decreased prevalence of celiac disease among Brazilian elderly. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 19, n. 12, p. 1930, 2013. DOI: 10.3748/wjg.v19.i12.1930.
- ARAÚJO, Halina Mayer Chaves *et al.* Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. *Revista de Nutrição*, v. 23, p. 467-474, 2010. DOI: 10.1590/S1415-52732010000300014.
- BARKER, Jennifer M.; LIU, Edwin. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics*, v. 55, n. 1, p. 349-365, 2008. DOI: 10.1016/j.yapd.2008.07.001.
- BONGIOVANNI, Tasce R. Simon *et al.* Impact of gluten-free camp on quality of life of children and adolescents with celiac disease. *Pediatrics*, v. 125, n. 3, p. e525-e529, 2010. DOI: 10.1542/peds.2009-1862.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 307, de 17 de setembro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 17 set. 2009. Seção 1, p.50. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2015/doenca-celiaca-pcdt.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2024.
- CALADO, João; VERDELHO MACHADO, Mariana. Celiac disease revisited. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 2, p. 111-124, 2022. DOI: 10.1159/000514716.
- CAIO, Giacomo *et al.* Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*, v. 17, p. 1-20, 2019. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- COTTONE, Mario *et al.* Mortality and causes of death in celiac disease in a Mediterranean area. *Digestive diseases and sciences*, v. 44, p. 2538-2541, 1999. DOI: 10.1023/a:1026655609906.
- CRUCINSKY, Juliana. Celíaca, Nutricionista, e Consultora Técnica da Acelbra RJ. Disponível em: <https://nutricionistajulianacrucinsky.com/2015/05/>. Acesso em: 20 jun, 2024.
- CRUZ, M. A.; CZECHKO, N. G.; RUTZ, L. E. A. C.; MALAFAIA, M. T. WHAT ARE THE CLINICAL-ENDOSCOPIC DIFFERENTIALS OF CELIAC DISEASE IN DYSPEPTIC SYNDROME?. *SciELO Preprints*, 27 nov. 2023. *Preprint*. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.7426. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/7426>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- Doença Celíaca: a história de uma enfermidade considerada rara até passado recente e que se revelou de alta prevalência no mundo ocidental. Disponível em: <<https://www.igastroped.com.br/areas-de-atuacao/doenca-celiaca/doenca-celiaca-a-historia-de-uma-enfermidade-considerada-rara-ate-passado-recente-e-que-se-revelou-de-alta-prevalencia-no-mundo-ocidental/>>. Acesso em: 3 jun. 2024.
- FEIGHERY, C. Fortnightly review: Coeliac disease. *BMJ*, v. 319, n. 7204, p. 236-239, 1999. DOI: 10.1136/bmj.319.7204.236.
- GREEN, P. H. R.; LEBWOHL, B.; GREYWOODE, R. Celiac disease. *The journal of allergy and clinical immunology*, v. 135, n. 5, p. 1099-1106, 2015. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.044.
- GUEVARA, P. *et al.* Enfermedad celíaca. *Revista chilena de pediatría*, v. 73, n. 4, p. 394-397, 2002. DOI: 10.4067/S0370-41062002000400012
- GUJRAL, N; FREEMAN, H. J.; THOMSON, A. B.. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*, v. 18, n. 42, p. 6036, 2012. DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6036.
- HAHN, M. *et al.* Diagnóstico moderno da doença celíaca e diagnósticos diferenciais relevantes no caso de intolerância a cereais. *Revista Allergo internacional*, v. 2, pág. 67-77, 2014. DOI: 10.1007/s40629-014-0006-4.
- JANATOLMAKAN, M. *et al.* Epidemiology of Celiac Disease in Western Iran during 2019-2021. *BioMed research international*, v. 2024, p. 1112812, 2024. DOI: 10.1155/2024/1112812.

KIMILOĞLU, E. *et al.* Clinical, Laboratory, and Histopathological Evaluation of 493 Patients Who Underwent Endoscopic Biopsy with a Presumptive Diagnosis of Celiac Disease: Association with Autoimmune Diseases. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, v. 34, n. 7, p. 681–690, 1 jul. 2023. DOI: 10.5152/tjg.2023.22288.

KIM, Sangman Michael; MAYASSI, Toufic; JABRI, Bana. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, v. 29, n. 3, p. 425–435, 2015. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.001.

LEBWOHL, Benjamin; SANDERS, David S.; GREEN, Peter HR. Coeliac disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 70–81, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.

LIU, S. M. *et al.* Celiac disease. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 24, 2014. DOI: 10.5935/2238-3182.20140037.

MARINÉ, M. *et al.* The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults: Changing prevalence of coeliac disease in Catalonia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 33, n. 4, p. 477–486, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04543.x.

MELO, Francisco M. de *et al.* Associação entre marcadores sorológicos de doença celíaca e das doenças autoimunes da tireóide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 49, p. 542–547, 2005. DOI: 10.1590/s0004-27302005000400012.

MURRAY, J.; SCANLON, S. A. Update on celiac disease – etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. *Clinical and experimental gastroenterology*, p. 297, 2011. DOI: 10.2147/CEG.S8315.

NASCIMENTO, K. de O.; TAKEITI, C. Y.; BARBOSA, M. I. M. J. Doença celíaca: sintomas, diagnóstico e tratamento nutricional. *Saúde em Revista, Piracicaba*, v. 12, n. 30, p. 53–63, 2012.

NEJAD, M. R. *et al.* Epidemiology of celiac disease in iran: a review. *Middle East journal of digestive diseases*, v. 3, n. 1, p. 5–12, 2011.

PAGLIARI, D. *et al.* The interaction among microbiota, immunity, and genetic and dietary factors is the condicio sine qua non celiac disease can develop. *Journal of Immunology Research*, v. 2015, n. 1, p. 123653, 2015. DOI: 10.1155/2015/123653.

QUEIROZ, Murieli Ribeiro; SIMIONI, Patricia Ucelli; UGRINOVICH, Leila Aidar. A doença celíaca: bases imunológicas e genéticas da intolerância ao glúten. *Ciência & Inovação*, v. 5, n. 1, 2020.

PRATESI, Riccardo; GANDOLFI, Lenora. Doença celíaca: a afecção com múltiplas faces. *Jornal de Pediatria*, v. 81, p. 357–358, 2005. DOI: 10.1590/S0021-75572005000600002.

RATO, B.; TEIXEIRA VERÍSSIMO, M. Doença Celíaca no Idoso. *Medicina interna*, v. 28, n. 2, p. 175–183, 2021.

SAHIN, Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World journal of clinical pediatrics*, v. 10, n. 4, p. 53–71, 2021. DOI: 0000-0001-5431-3713.

SDEPANIAN, V. L.; MORAIS, M. B. DE; FAGUNDES-NETO, U. Doença celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 36, n. 4, p. 244–257, 1999. DOI: 10.1590/S0004-28031999000400013.

SILVA, Tatiana Sudbrack da Gama; FURLANETTO, Tania Weber. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, p. 122–126, 2010. DOI: 10.1590/S0104-42302010000100027.

SOLLID, L. M. *et al.* Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease-relevant gluten epitopes recognized by CD4+ T cells. *Immunogenetics*. 2020. DOI 10.1007/s00251-019-01141-w.

TAYLOR, A. K. *et al.* Celiac Disease. In: ADAM, M. P. *et al.* (org.). *GeneReviews®*. Seattle. 2008.

TYE-DIN, J. A. *et al.* Patient factors influencing acute gluten reactions and cytokine release in treated coeliac disease. *BMC Med*. 2020. DOI 10.1186/s12916-020-01828-y.

VILLANACCI, V. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*, v. 112, n. 3, p. 186–196, out. 2020. DOI: 10.32074/1591-951X-157.

Capítulo 6

O USO INDISCRIMINADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTON (IBPs) E SEUS EFEITOS NEGATIVOS NOS IDOSOS

LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
MATEUS SOARES DE SANTANA²
GABRIEL GURGEL DOS SANTOS¹
FRANCISCO CARLOS RIBEIRO DE ALENCAR³
ISABELLE LIMA MENDES⁴
PATRÍCIA ROSANE LEITE DE FIGUEIREDO⁴

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Discente – Medicina da Universidad Central del Paraguay – UCP, Ciudad del Este, Paraguay.*
3. *Discente – Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.*
4. *Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Inibidores da Bomba de Prótons; Idosos; Efeitos Negativos.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.6

INTRODUÇÃO

Inseridos na década de 1980, os Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) caracterizam-se por serem uma classe medicamentosa desenvolvida para tratar alterações relativas à produção de suco gástrico. Nesse sentido, são considerados inibidores de alta performance, sendo bem tolerados pelo organismo. Ainda nesse ínterim, mesmo com meia vida curta, devido à sua rápida absorção e à administração via oral em cápsulas tamponadas ou revestidas com proteção entérica, eles possuem uma eficácia elevada quanto à redução da acidez estomacal (EUSEBI *et al.*, 2017).

Os IBPs estão entre as medicações com maior prescrição médica na atualidade, isso se deve a um incremento dos casos de Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e à preponderância de problemas relacionados ao aumento da produção de ácido clorídrico (Eusebi *et al.*, 2017). Outrossim, o potencial econômico oriundo do processo de produção de tais drogas mostrou-se de grande valia para a indústria farmacêutica, a qual lucra bilhões de dólares anualmente pela venda dessas medicações (PEERY *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, em virtude do seu uso em diversos quadros patológicos, a exemplo da esofagite, dispepsia e na prevenção de úlceras provocadas por os Anti-inflamatórios Não-Esteroidais (AINEs), a popularização de tais drogas tornou-se realidade em diversos contextos nacionais (KANNO & MOAYYEDI, 2019).

Assim, em função da ampla utilização elucidada dessas medicações, torna-se constante a preocupação relativa aos efeitos adversos referentes ao seu uso prolongado, a exemplo do risco de fraturas e da diminuição de absorção de magnésio (Castellana *et al.*, 2021). Ademais, a utilização não recomendada (fora do consenso

estabelecido por especialistas) de tais fármacos maximiza as preocupações supracitadas, haja vista o emprego inapropriado desses em metade dos casos de pacientes hospitalizados com patologias gástricas não definidas e nas unidades de Atenção Primária sem o pleno diagnóstico. Além do mais, a prática da automedicação auxilia na problemática, uma vez que, a depender do país, a maioria dos IBPs são vendidos sem prescrição médica e tornaram-se de uso cotidiano pelo senso comum (SAVARINO *et al.*, 2017).

Nesse viés, a população idosa (indivíduos com idade superior ou igual a 60 anos) mostrou-se mais propensa à automedicação, principalmente, com o uso recorrente de analgésicos, medicações gastrointestinais e suplementos alimentares. Isso ocorre por uma série de fatores, sendo o principal a interação de um conjunto de patologias desenvolvidas ao longo da vida, a exemplo de problemas cardiovasculares (JEREZ-ROIG *et al.*, 2014).

A população idosa demonstrou ser uma parcela social suscetível em grande escala ao uso concomitante de diversas medicações (polifarmácia). Esse fato decorre da existência de quadros patológicos variados que, devido ao processo de envelhecimento associado à maior morbidade e ao sedentarismo, afetam a qualidade de vida de tais indivíduos. Dessa maneira, o imbróglgio apresenta-se como um empecilho à saúde pública, uma vez que ocorre um aumento da vulnerabilidade da terceira idade, além de que o uso excessivo de medicações concomitantes, a exemplo de IBPs, impulsiona o risco de desenvolvimento de enfermidades crônicas. Dessa forma, representando uma perspectiva negativa ao cenário de saúde coletiva, já que os gastos públicos e a necessidade de abordagens multidisciplinares para a solução da complicação se fazem necessários (SANTANA *et al.*, 2019).

Para tanto, o presente estudo buscou expor as particularidades do uso de Inibidores da Bomba de Prótons, elencando os seus mecanismos de ação e as patologias correlatas com enfoque na reverberação de tais aspectos na população idosa. Assim, é imperioso buscar interpretar a correlação entre um conjunto de condições, a exemplo de demência e doenças renais, e o emprego recorrente de IBPs pela terceira idade.

MÉTODO

Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma revisão de literatura por meio da busca de conteúdos científicos nas bases de dados da *Public Medline* (PubMed), *Google Scholar* e *Scientific Electronic Library* (SciELO), com demarcação temporal dos últimos 20 anos (2004-2024). Além disso, com o intuito de contextualizar e de aprofundar os conceitos e os mecanismos abordados no decorrer do trabalho, foi consultada a literatura cinzenta. No campo de busca presentes nos bancos de dados, foram utilizadas as palavras-chave: “Proton Pump Inhibitors”, “Aged” and “Elderly”. Com o intuito de interseccionar os descritores mencionados, utilizou-se a expressão booleana “AND”.

Quanto aos critérios de exclusão adotados, denota-se: a) artigos que não foram publicados em português, espanhol e inglês; b) artigos que necessitavam de algum tipo de pagamento para leitura na íntegra; c) artigos que não abordavam especificamente o tema da pesquisa. Além disso, foram descartados comentários de especialistas e cartas ao editor. O processo de desenvolvimento da pesquisa levou em conta a aplicação de filtragem nas seguintes áreas dos trabalhos: título, resumo e conteúdo.

Após isso, cada artigo foi analisado de forma extensiva, tendo suas características organizadas por meio de tabelamento, o qual abrangeu

ano de publicação, autores envolvidos, base de dados e o periódico vinculado. A respectiva atividade foi realizada no software *Microsoft Office Word* e os aspectos analisados foram submetidos a uma análise que parametrizou os estudos. Por fim, as informações foram sintetizadas por intermédio de uma avaliação descritiva e de aspecto quantitativo e seu resultado foi abordado de maneira dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Mecanismo de Ação:

A superfície do estômago é composta majoritariamente por células secretoras de muco e por dois tipos de glândulas tubulares, as glândulas oxínticas ou gástricas e as glândulas pilóricas. As primeiras são responsáveis pela secreção de ácido clorídrico (HCl), pepsinogênio, fator intrínseco e muco. Já as glândulas pilóricas ficam com a função de produção do muco para a proteção da região do piloro, além de secretar o hormônio gastrina (GUYTON & HALL, 2017).

As glândulas gástricas são compostas por três tipos de células: (1) células mucosas do cólon, (2) células pépticas e (3) células parietais - sendo as últimas, as responsáveis por secretar ácido clorídrico e o fator intrínseco. As mencionadas unidades morfofisiológicas, quando estimuladas, iniciam a produção de ácido clorídrico através da bomba de hidrogênio-potássio (H^+ , K^+ ATPase), conhecida como Bomba de Prótons (BP) (GUYTON & HALL, 2017).

Conforme descrito por Guyton & Hall (2017), o mecanismo de formação do ácido clorídrico consiste nas seguintes etapas:

1. No interior das células parietais, ocorre a dissociação da água (H_2O) em H^+ e OH^- por meio de um processo ativo catalisado pela H^+ , K^+ ATPase. Os íons K^+ são levados ao interior celular pela Na^+, K^+ ATPase, localizada na porção basolateral da membrana, possuem a

tendência de se dirigir ao lúmen dos canalículos, porém retornam ao meio intracelular por ação da H^+,K^+ ATPase. Ainda por ação da bomba transportadora de sódio e potássio, a concentração intracelular de sódio é reduzida, o que favorece a reabsorção de Na^+ e K^+ proveniente do lúmen dos canalículos devido à diferença de gradiente. Dessa maneira, há uma migração do sódio e potássio para o interior celular, enquanto os íons H^+ ocupam os canalículos.

2. O fluxo de H^+ para o meio extracelular intermediado pela H^+,K^+ ATPase permite o acúmulo de OH^- , formando bicarbonato (HCO_3^-) a partir do CO_2 proveniente do metabolismo da célula ou que a adentra vindo do sangue. O respectivo íon formado (HCO_3^-) é transportado através da membrana basolateral para o líquido extracelular, o que possibilita a entrada de íons Cl^- na célula, os quais serão enviados para os canalículos por meio dos canais de cloreto. Dessa forma, resulta-se na formação de uma solução concentrada de ácido clorídrico (HCl). Esse ácido é secretado para fora do canalículo pela sua extremidade aberta no lúmen da glândula.

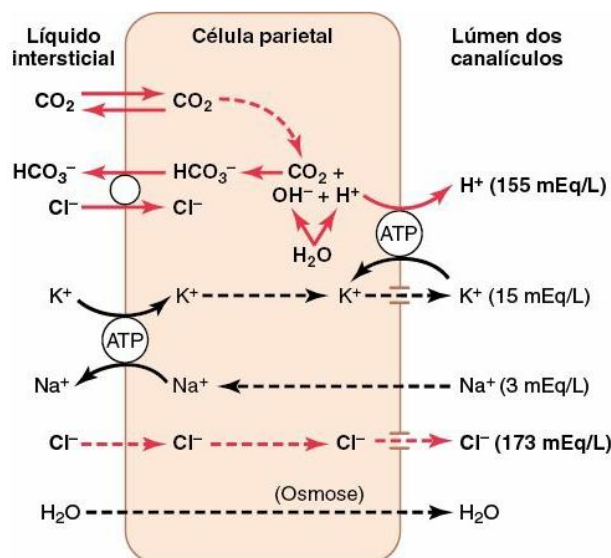
3. A água entra nos canalículos por osmose devido aos íons que são secretados por esse, o que resulta em uma secreção final composta por

água, ácido clorídrico em concentração 15 mEq/L e cloreto de sódio em baixas concentrações.

Os Inibidores da Bomba de Próton (IBPs) são pró fármacos, isto é, fármacos que são administrados de forma inativa e serão ativados em momento posterior. Tais medicações, após serem absorvidas pela circulação sistêmica, dispersam-se nas células parietais do estômago e acumulam-se nos canalículos secretores ácidos. Nessa região, o IBP é ativado por meio da formação de sulfenamida tetracíclica catalisada por próton, o que impede o retorno do inibidor pela membrana dos canalículos. A forma ativada mencionada irá se ligar covalentemente a grupos sulfidríla de cisteínas na H^+,K^+ ATPase, o que inativa de maneira irreversível o composto presente na bomba. Nesse sentido, a secreção ácida fica impedida por até 48h, já que o processo secretor só poderá reiniciar após a sintetização e a inserção de novas moléculas da enzima na membrana do lúmen estomacal (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLL-MANN, 2019).

A **Figura 6.1** apresenta de forma esquemática o passo a passo de formação do ácido clorídrico a partir das reações que ocorrem na célula parietal.

Figura 6.1 – Representação esquemática da secreção de HCl.

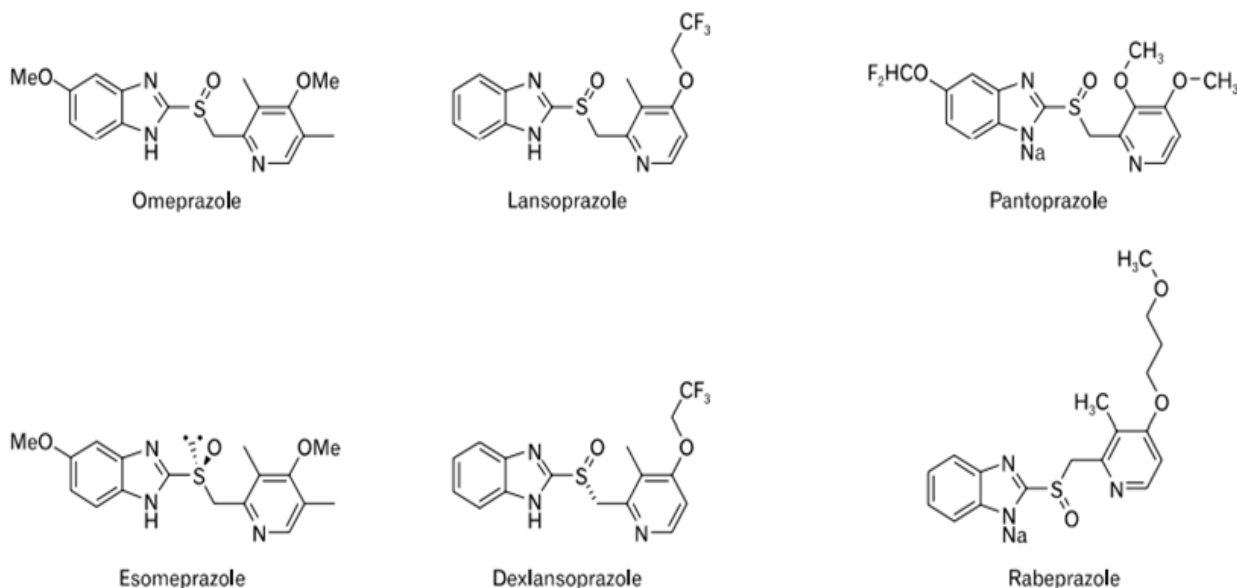


Legenda: Mecanismo postulado para a secreção de ácido clorídrico.
Fonte: Guyton & Hall (2017).

Dentre os principais exemplares em uso na atualidade de IBPs, destacam-se: o omeprazol, o dexlansoprazol, o esomeprazol, o lansoprazol, o rabesprazol e o pantoprazol

(Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2019). Na **Figura 6.2**, é apresentada a estrutura química dos principais IBPs.

Figura 6.2 Estrutura de Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs)



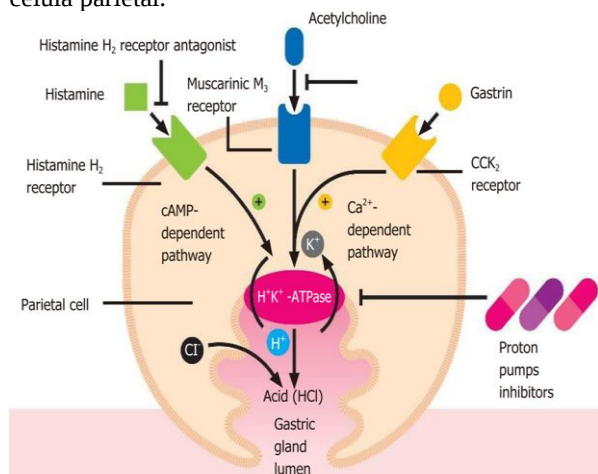
Legenda: estrutura química dos seis principais Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) em uso na atualidade.
Fonte: Shin & Kim (2013).

As células oxínticas, responsáveis pela produção do ácido estomacal, são consideradas dinâmicas, isto é, são capazes de alterar a sua morfologia entre os estados ativado e em repouso. Essa alteração é resultado de sinais

enviados por meio de moléculas estimulantes, a exemplo da gastrina, acetilcolina e hista-mina. Os mencionados compostos conectam-se a sítios de ligação específicos, os conhecidos receptores, sendo, respectivamente: C-CK₂

(Cholecystokinin B receptor), Muscarinic M_3 e Histamine H_2 . Esses receptores estão localizados na superfície basolateral das células parietais (ZIPPI *et al.*, 2021). Veja a **Figura 6.3**.

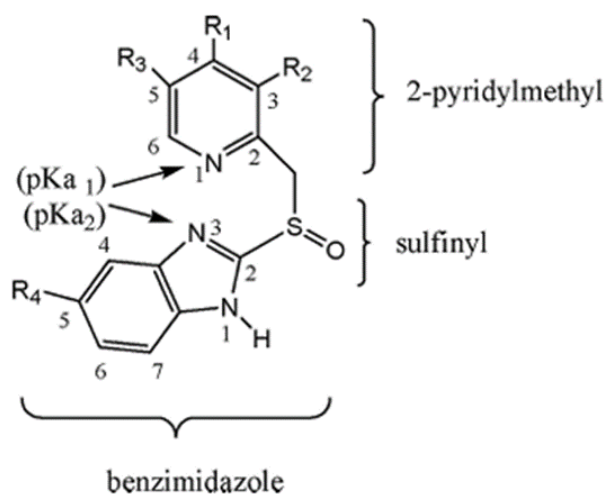
Figura 6.3 – Estrutura esquematizada da ativação de uma célula parietal.



Legenda: Ativação de célula parietal por histamina seguida por um aumento intracelular da cascata de proteína cinase cAMP-dependente (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico), enquanto gastrina e acetilcolina resulta em aumento intracelular da cascata dependente de cálcio (Ca^{2+}), todos esses levando para a inserção apical e ativação da H^+,K^+ ATPase.
Fonte: Zippi *et al.* (2021).

Os IBPs possuem um farmacóforo em comum, o 2-pyridylmethylsulfinylbenzimidazole (observar Figura 13.4), que é responsável por interagir junto à bomba. A H^+,K^+ ATPase é uma proteína heterodimérica formada pelas subunidades α e β . Essa enzima, quando a célula parietal é ativada, através dos estímulos químicos recebidos via receptores membranares, movimenta-se do citoplasma para a porção apical celular, onde ela se une à membrana, o que previne que ela retorne ao local de origem (ZIPPI *et al.*, 2021) (**Figura 6.4**).

Figura 6.4 Estrutura química do fármaco comum de todos os Inibidores de Bomba de Prótons



Legenda: Estrutura orgânica dos fármacos que confere a essa classe o mecanismo de inibição da produção de ácido clorídrico.

Fonte: Roche (2006).

As duas unidades monoméricas enzimáticas possuem papéis diferentes, enquanto a subunidade α é responsável pela ação catalítica, a ação regulatória da proteína fica a cargo da subunidade β . A primeira porção mencionada possui 10 segmentos que atravessam a membrana e 28 cisteínas (CYS), sendo o CYS813 o principal envolvido no processo de inativação da bomba provocado pelos IBPs. Esse resíduo cisteínico irá interagir com todas as estruturas inibidoras de prótons ativadas, independentemente de suas reatividades (ROCHE, 2006).

Os Inibidores da Bomba de Prótons irão formar uma ligação covalente dissulfeto com a enzima, já que um sulfeto é oriundo do resíduo CYS e o outro advém do inibidor. Essa ligação é responsável por inativar o complexo enzimático, uma vez que o composto formado é originado de uma reação irreversível e o organismo deverá sintetizar uma nova enzima, o que leva tempo. Assim, há uma redução efetiva da secreção gástrica, reduzindo a acidez estomacal (ROCHE, 2006).

Quanto à metabolização dos IBPs, é válido mencionar que uma vez no intestino delgado,

eles são rapidamente absorvidos, além de possuir uma alta taxa de ligação às proteínas, sendo amplamente metabolizados pelas CYP Hepáticas, uma superfamília de proteínas que pertencem ao grupo do citocromo P450 que são responsáveis pelo metabolismo de diversos produtos químicos, atuando especialmente nesse quesito a CYP2C19 e a CYP3A4 (SHIN & KIM, 2021).

Particularidades do Idoso:

O processo de envelhecimento tem se tornado um obstáculo na sociedade contemporânea, sobretudo, ao se tratar do desafio de se ter qualidade de vida associada ao aumento da expectativa de vida, sendo um urgente debate dentro da atuação médica. Nesse sentido, o principal empecilho visto na sociedade brasileira é o acúmulo de distúrbios orgânicos na terceira idade e o consequente fenômeno da polifarmácia, definida pelo uso de, pelo menos, 5 medicamentos de forma concomitante (VERASS, 2009; PLÁCIDO *et al.*, 2022).

O idoso, ainda que não possua comorbidades, apresenta um perfil fisiológico específico e que requer uma atenção especial para a prescrição de remédios, principalmente, por apresentarem um baixo percentual de água nos tecidos, por causa das perdas nutricionais, diminuição estímulo ao centro encefálico da sede e, por conseguinte, a menor ingestão de água, e ainda pelas perdas insensíveis. Além disso, o paciente da terceira idade costuma apresentar limitações hepáticas e renais, desenvolvidas ao longo da vida, sendo de suma necessidade a compreensão da porcentagem de funcionamento dos órgãos, os quais são responsáveis pela metabolização da maior parte dos fármacos prescritos (CALAFIORI *et al.*, 2022).

Esse conjunto de alterações fisiológicas inerentes ao aumento da idade, propicia modificações significativas na Farmacocinética e na

Farmacodinâmica dos remédios ingeridos por esse grupo (Calafiori *et al.*, 2022). Em razão disso, Pereira *et al* (2020) aponta que as pessoas idosas apresentam maior sensibilidade aos efeitos terapêuticos e adversos dos fármacos, o que em muitos casos pode causar mais dano do que benefício, sendo esses um público com alta probabilidade de sofrer iatrogenias.

Outras particularidades do processo de envelhecimento no país, é a redução da incidência das Doenças Infectocontagiosas e a transição epidemiológica para as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT's). Esse fator põe o idoso em evidência para o abuso medicamentoso, principalmente relacionado à prevalência das DCNT's nesse grupo social e à utilização de múltiplos serviços de saúde de maneira contígua. A consequência disso é o surgimento exponencial da polifarmácia e do risco de interações medicamentosas (PEREIRA *et al.*, 2020).

Sob essa discussão, vale destacar os efeitos negativos pelo uso indiscriminado dos Inibidores da Bomba de Prótons, os quais são uma classe farmacológica de ampla utilização no país, devido a três principais questões (CALAFIORI *et al.*, 2022):

(1) o crescente quadro de doenças crônicas do trato gastrointestinal, como a Gastrite Atrófica, e o emprego dos IBPs com o fito de reduzir os efeitos álgicos da inflamação a longo prazo;

(2) o amplo acesso aos Inibidores da Bomba de Prótons, haja vista que são medicamentos sem a necessidade de prescrição para a comercialização;

(3) a cultura da automedicação, adjacente a um processo de “informatização da medicina” de forma descontrolada; isto é, a população tem noções genéricas sobre a utilização dos fármacos debatidos e acaba abusando da droga por conta própria, levando a riscos iminentes relacionados ao uso errôneo tanto da dosagem, quan-

to dos horários de administração, bem como da interrupção do tratamento.

Efeitos negativos do uso à longo prazo:

Diversas teorias acerca de quais seriam os efeitos negativos mais comuns resultantes da utilização prolongada de Inibidores da Bomba de Prótons foram levantadas no decorrer do tempo. Nesse contexto, observou-se a proposição de maior risco de neoplasias gástricas, doenças renais, demência, disbiose e fraturas ósseas (FOSSMARK; MARTINSEN; WALDUM, 2019).

Neoplasias gástricas:

O uso crônico dos Inibidores da Bomba de Prótons propiciam o surgimento do efeito rebote, com a hipersecreção de ácido clorídrico (HCl) em episódios futuros, culminando no aumento da dosagem dos IBPs por parte da população. Esse aumento concomitante gera modificações no ambiente estomacal, realizando uma hipocloridria, ou seja, a redução da secreção de HCl; esse episódio realiza um feedback positivo para a produção de gastrina, levando ao fenômeno da hipergastrinemia (PAIVA *et al.*, 2021).

Assim, com o aumento do trofismo da gastrina, há uma elevação da ativação das células *enterocromafins-like* (ECL) que respondem ao hormônio de feedback positivo liberando histamina para continuar a cascata de produção nas células parietais de suco gástrico. A função redobrada das ECL promove uma hiperplasia da população de células gástricas, ou seja, o aparecimento de tumores estomacais que podem ou não ter contornos malignos (PAIVA *et al.*, 2021).

Disbiose e gastroenterites de repetição:

O suco gástrico, composto principalmente por ácido clorídrico, desempenha um papel significativo na imunidade inata do sistema digestivo no ser humano, haja vista que esse é res-

ponsável por acidificar o meio estomacal e evitar que microrganismos, como as bactérias *Salmonella* e *Clostridium difficile* consigam alcançar outros sítios do trato gastrointestinal (TGI) (CALAFIORI *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, o aumento do pH, pela hipocloridria, diminui a ação bactericida do componente estomacal levando à proliferação de bactérias extra-intestinais, como as citadas anteriormente, mas também de *Streptococcus* provenientes do trato respiratório devido à deposição de muco junto ao quimo (RIBEIRO *et al.*, 2023).

A competição por nutrientes no TGI estabelece uma disfuncionalidade entre as colônias comensais presentes no lúmen intestinal, acarretando a disbiose. A disfunção dessa microbiota, promove ainda mais o aparecimento de outros patógenos, logo, aumentando, os episódios de gastroenterites (RIBEIRO *et al.*, 2023; CALAFIORI *et al.*, 2022).

Hipovitaminose adjacente ao processo demencial:

A absorção de vitaminas ocorre na porção intermediária do intestino grosso, no entanto esse processo requer a digestão adequada dos alimentos e ligação de proteínas transportadoras para o sítio funcional (BARROSO *et al.*, 2018).

As pesquisas científicas têm revelado uma relação importante entre a deficiência de vitaminas do complexo B, sobretudo a B12, por conta do uso contínuo de IBPS. Ademais, classicamente a cobalamina desempenha funções na manutenção do sistema neurológico, pois essa participa da formação dos neurônios. O mecanismo de absorção deficitária da B12, tem relação também com a redução na concentração de HCl no organismo e no feedback negativo, na diminuição do pepsinogênio, do fator intrínseco e da tripsina, essa queda leva à redução da cobalamina e da transcobalamina que não con-

segue se ligar e nem é transportada corretamente (BARROSO *et al.*, 2018).

Outrossim, os IBPs têm a capacidade de atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE) e afetar inespecificamente as bombas de prótons do tipo V ATPase das microglias presentes no Sistema Nervoso Central (SNC). Esse processo, culmina no aumento do pH e acaba, por fim, inibindo a depuração do peptídeo beta-amilóide fibrilar, o aumento do composto no SNC, promove lesões neurológicas por oxidação e inflamação (ZHANG *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*, 2018).

Fraturas secundárias à Osteoporose:

A hipocloridria é o principal mecanismo fisiopatológico que acarreta o surgimento de efeitos adversos por uso longo dos IBPs. A diminuição contínua do ácido clorídrico está correlacionado ao fenômeno de hipocalcemia e de hipomagnesemia no organismo. Esse panorama, leva a uma maior absorção de Ca^{2+} e de Mg^{2+} por maior atividade dos osteoclastos e redução dos osteoblastos, culminando em um déficit ainda maior na densidade mineral dos ossos (TANGA; IMA-NIRWANA; CHIN, 2019).

O trofismo da gastrina, como citado nos parágrafos anteriores, resulta na hiperplasia das células *enterocromafins-like*, o aumento da liberação da histamina promove um efeito rebote que aumenta a reabsorção óssea, deixando os indivíduos mais suscetíveis à fraturas, principalmente, os idosos com a Osteoporose (TANGA; IMA-NIRWANA; CHIN, 2019).

Nefrite Intersticial Aguda:

Os IBPs possuem uma relação deletéria na função renal dos pacientes, no entanto a patogenia do fármaco não está completamente elucidada na literatura científica no que diz respeito à Nefrite Intersticial Aguda. Pesquisadores acreditam que o mecanismo se dá por

conta do acúmulo do medicamento, ou, ainda, de seus produtos intermediários após o metabolismo de primeira passagem, essas substâncias criam uma inflamação crônica nos túbulos e no interstício, resultando em reação autoimune (CALAFIORI *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado ficou claro que, embora os Inibidores da Bomba de Prótons, sejam uma classe farmacológica de suma importância no tratamento da sintomatologia das principais doenças do sistema digestivo no Brasil, como a Doença do Refluxo Gastroesofágico, a Esofagite e a Úlcera Péptica, cabe mencionar que o uso indiscriminado de tais fármacos têm sido correlacionados ao surgimento de distúrbios funcionais e orgânicos na população, principalmente, nos idosos que são um grupo mais suscetível ao seu abuso por diversos fatores.

Assim, as principais complicações do uso crônico estão relacionadas ao mecanismo patogênico da hipocloridria e ao trofismo adjacente da gastrina, sendo que tal comportamento provoca o surgimento de tumores gástricos e da disbiose, estando correlacionados também a diminuição da absorção da cobalamina, ao processo demencial e a desmineralização óssea. Além de está associado a disfunções renais por deposição de substratos dos IBPs no interstício celular e nos túbulos do órgão.

Concluiu-se, por fim, que a transição epidemiológica para as DCNT's contribuíram ligeiramente para inserção de hábitos de automedicação na população brasileira, o que facilita bastante o surgimento de alterações fisiopatológicas decorrentes dos IBPs. Ademais, somado a isso, a facilidade de acesso à classe farmacológica, sem a necessidade de prescrição para sua comercialização, evidencia mais ainda tal

prerrogativa. O público mais atingido por essas complicações são os idosos devido a limitações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento do organismo, bem como à característica de serem indivíduos com alta probabilidade de terem múltiplas comorbidades, desse modo, praticando involuntariamente a polifarmácia e, novamente, estando mais vulneráveis aos efeitos adversos por interações medicamentosas não exitosas em seus corpos.

Para tanto, enquanto profissionais da saúde, é imprescindível revisar as características fisiológicas e patológicas dos Inibidores da Bomba de Prótons, sendo necessário avaliar em até qual perspectiva tais remédios trazem mais benefícios do que malefícios aos pacientes, almejando sempre reduzir os riscos de iatrogenias dentro da relação médico-paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROSO, C. R. D. *et al.* Relação entre o uso de inibidores de bomba de prótons e o desenvolvimento de demência senil: uma revisão de literatura. *Cadernos UniFOA*, Volta Redonda, n. 37, p. 137-146, ago. 2018. DOI: <https://doi.org/10.47385/cadunifoa.v13.n37.1396>.
- BRUNTON, L. B.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 13a. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.
- CALAFIORI, A. L. S. *et al.* Efeitos adversos do uso contínuo e irracional dos Inibidores de Bomba de Prótons em idosos: Efeitos adversos do uso contínuo e irracional de Inibidores de Prótons em idosos. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.] , v. 5, pág. 17964–17976, 2022. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-012>.
- CASTELLANA, C. *et al.* Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Polish Archives of Internal Medicine*, 13 maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.4068%2Fcmj.2023.59.2.115>.
- EUSEBI, L. H. *et al.* Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*, v. 67, n. 3, p. 430–440, 23 fev. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
- FOSSMARK, R.; MARTINSEN, T. C.; WALDUM, H. L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 20, 21 out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fijms20205203>.
- GUYTON, A. C. & HALL, J. E. *Tratado De Fisiologia Médica*. 13. ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2017.
- JEREZ-ROIG, J. *et al.* Prevalence of Self-Medication and Associated Factors in an Elderly Population: A Systematic Review. *Drugs & Aging*, v. 31, n. 12, p. 883–896, 17 out. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0217-x>.
- KANNO, T. & MOAYYEDI, P. Proton Pump Inhibitors in the Elderly, Balancing Risk and Benefit: an Age-Old Problem. *Current Gastroenterology Reports*, v. 21, n. 12, dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0732-3>.
- PAIVA, A. de A. *et al.* Possível relação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e neoplasias. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.] , v. 15, pág. e530101523310, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23310>.
- PEREIRA, L. B. *et al.* Utilização de medicamentos para distúrbios gastrointestinais: evidências da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos. *Einstein*, São Paulo, 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5314.
- PEREIRA, K. G. *et al.* Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. *Rev. bras. epidemiol.* 20 (02). Apr-Jun 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020013>.
- PEERY, A. F. *et al.* Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology*, v. 162, n. 2, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.017>.
- PLÁCIDO, A. I. *et al.* Avaliação de Medicamentos Potencialmente Inapropriados Utilizando a Lista EU (7)-PIM, numa Amostra de Idosos Portugueses Residentes em Lares de Idosos. *Dovepress*, v. 1343-1352, 2022.
- ROCHE, V. F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *American Journal of Pharmaceutical Education*, v. 70, n. 5, p. 101, set. 2006. DOI: <https://doi.org/10.5688%2Faj7005101>.
- RIBEIRO, A. P. DE F. G. *et al.* Consequências do uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons na saúde: disbiose gástrica e deficiência de micronutrientes. *Anima Educação*, 7 jun. 2023.
- SANTANA, P. P. C. *et al.* O impacto da polifarmácia na qualidade de vida de idosos. *Rev. enferm. UFPE on line*, p. 773–782, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v13i03a235901p773-782-2019>.
- SAVARINO, V. *et al.* The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine*, v. 37, p. 19–24, jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.007>.

SHIN, J. M.; KIM, N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 19, n. 1, p. 25–35, 31 jan. 2013. DOI: <https://doi.org/10.5056%2Fjnm.2013.19.1.25>.

TANGA, BKS; IMA-NIRWANA, S.; CHIN, KY. Inibidores da bomba de prótons e risco de fratura: uma revisão das evidências atuais e do mecanismo envolvido. *Int J Environ Res Public Health*, v.16, n.9, p.1571. 2019.

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102009005000025>.

ZHANG, Yun *et al.* Uso de inibidores da bomba de prótons e risco de demência: uma meta-análise de estudos de coorte. *Eur J Clin Pharmacol.*, v. 2, pág. 139-147, 2020.

ZIPPI, M. *et al.* Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, v. 9, n. 12, p. 2763–2777, 26 abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.12998%2Fwjcc.v9.i12.2763>.



Capítulo 7

CIRROSE HEPÁTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA E ASPECTOS CLÍNICO- DIAGNÓSTICOS

IGOR MACIEL SILVA¹
FELIPE BERNARDO DA SILVA¹
ADRIANA CALIXTO DE MORAES¹
ANA LARA DOS SANTOS COLARES¹
JUAN BRINGEL GONÇALVES LOBO¹
MAÍSA SANTOS DA SILVA¹
JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS²
PATRÍCIA ROSANE LEITE DE FIGUEIREDO²

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

Palavras Chave: Cirrose; Doença; Fígado.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.7

INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão de função glandular localizado na região infradiafragmática, segmentado em lóbulos, disposto em torno da veia hepática e com a tríade portal localizada perifericamente a ele (Costa *et al.*, 2021). Além disso, por ser um órgão de importante atuação no organismo humano, ele está suscetível a diversas patologias, por exemplo, a cirrose hepática.

O processo de lesão crônica do tecido hepático culmina na formação de fibrose e de nódulos, alterando os seus aspectos lobulares naturais. As várias injúrias celulares, como lesões por infecções, toxinas ou processos autoimunes, podem prejudicar o fígado, desencadeando a síntese de tecido cicatricial, o qual não inibe a função hepática inicialmente, mas que cronicamente leva à perda do seu desempenho e ao desenvolvimento de Cirrose Hepática, uma vez que uma abundante parte do tecido figadal torna-se fibrótico (SHARMA & JOHN, 2022).

Com a progressão da cirrose, as funções hepáticas são cada vez mais prejudicadas, dentre elas a formação de proteínas, a desintoxicação e os processos metabólicos, e também aumenta-se o risco de Câncer Hepático. As causas predominantes são o abuso do álcool, Hepatites Virais, sobretudo, a Hepatite B e C, a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e doenças autoimunes (WANG *et al.*, 2024).

Tendo em vista as etiologias recém-apresentadas, é importante enfatizar que o uso abusivo de bebidas alcoólicas atua como fator de risco em cerca de 50% dos casos de cirrose, sendo uma das causas mais frequentes de doença hepática crônica no mundo (Singal *et al.*, 2018). Além disso, com o avanço da doença, aproximadamente 4% a 12% dos pacientes cirróticos apresentam pelo menos um evento de descompensação, sendo os mais comuns: a ascite,

as hemorragia varicosa e a encefalopatia hepática (MOON *et al.*, 2019).

Ainda sobre a epidemiologia, os dados sobre a prevalência da cirrose ainda são inexplorados mundialmente, entretanto nos Estados Unidos conjectura-se entre 0,15% e 0,27%. (Sharma & John, 2022). Ademais, outro fator importante de mencionar é a subnotificação dos casos de cirrose como causa de óbitos, o qual influencia na escassez de dados específicos de mortalidade da doença (SEPANLOU *et al.*, 2020).

O tratamento, para os doentes cirróticos, é realizado de acordo com a etiologia desta enfermidade e suas complicações. Intervenções para a prevenção ou redução das complicações buscam melhorar a sobrevida do paciente, o qual tem pouca qualidade de vida, principalmente, por causa dos sintomas mais frequentes, como disfunção sexual, câibras musculares, prurido e má qualidade de sono (TAPPER & PARIKH, 2023).

Portanto, o presente estudo tem por objetivo apresentar uma revisão detalhada acerca das particularidades da Cirrose Hepática, perpassando pela etiopatogenia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da patologia.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura com base em publicações científicas disponíveis nos bancos de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), sem restrição de período temporal. Além disso, para melhor contextualização do tema principal, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e literatura cinzenta.

Para a pesquisa nos bancos de dados, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Cirr-

hosis”, “Disease”, “Liver”, “Etiology”, “Epidemiology”, “Clinical”, “Manifestations”, “Diagnosis” e “Treatment”, empregando-se operadores booleanos “AND” e “OR” para combinar os termos. Os critérios de inclusão foram: (a) artigos publicados em inglês, espanhol e português; (b) artigos completos e disponíveis gratuitamente na íntegra; e (c) artigos que abordassem o tema central da pesquisa. Os critérios de exclusão incluíram: comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa.

A pesquisa envolveu a aplicação de filtros nos campos de título, resumo e assunto. Cada artigo foi completamente examinado e suas informações foram organizadas em uma planilha contendo o ano de publicação, autores, base de dados e o periódico em que foi publicado. A compilação dos dados foi feita 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 realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, e os resultados dessa análise foram apresentados de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia:

A unidade funcional do fígado é chamada de lóbulo, massa de tecido parenquimatoso em forma de hexágono organizada ao redor de uma veia central para onde todo o sangue que banha o lóbulo é drenado. Os vértices do hexágono possuem estruturas chamadas de tríades portais compostas por artéria hepática, veia porta e ducto biliar. As células endoteliais do fígado não possuem junções aderentes, o que facilita a interconexão entre o sangue que flui pelos capilares e os hepatócitos (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).

O sítio de acometimento do fígado pode mudar em decorrência da origem dos danos, a cirrose - provocada por abuso de álcool - se caracteriza por ser pericentral inicialmente e a provocada por acometimento viral tem características periportal, ambas podem evoluir para um dano difuso por todo o órgão (WILLIAMS & IREDALE, 1998).

A Cirrose Hepática se caracteriza pela degeneração de hepatócitos e transformação do tecido funcional do fígado em tecido fibroso e nodular, o que provoca a perda de função desse órgão. Nesse sentido, diversas podem ser as causas dessa condição, tais como alcoolismo, infecção crônica pelo vírus da Hepatite C e B, hemocromatose e Doença de Wilson (ZHOU, 2014).

O controle da ativação das células de Ito em miofibroblastos, produtores de colágeno, ocorre por um balanço entre mecanismos de ativação e inativação, porém, em condições deletérias que promovem cronicidade de lesão hepática, ocorre um descontrole capaz de manter ativo mecanismos pró-fibrogênicos desencadeantes de proliferação, contratilidade e migração de miofibroblastos e excesso de produção de matriz (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

A morte ou lesão de hepatócitos se caracteriza por ser um evento inicial impactante na ocorrência de problemas hepáticos. A liberação de componentes celulares tais como ácidos nucleicos, proteínas intracelulares, ATP e ácido nucleico mitocondrial promovem a ativação de células de Kupffer e de Ito adjacentes, além de desencadarem um processo inflamatório com relação direta com a fibrose hepática (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

As células que compõem o fígado possuem diferentes atuações diante do quadro de cirrose hepática:

Células de Ito:

Localizadas no espaço de Disse, estabelecem contato com substâncias provenientes dos hepatócitos e dos capilares sanguíneos, além de estabelecer comunicação parácrina entre células vizinhas. Quando sofrem processo de diferenciação, adquirem características de miofibroblastos, com capacidade contrátil e de secreção de constituintes da matriz extracelular, que se altera em tecido de cicatrização com acúmulo de colágeno tipo I e III, majoritariamente, condição esta que provoca perda das fenestras existentes entre as células endoteliais. Em sua conformação quiescente, essas células armazenam vitamina A (HIGASHI; FRIEDMAN; HOSHIDA, 2017).

Células Endoteliais:

Formam a parede dos capilares do fígado e são constituídos por fenestras que permitem a circulação de moléculas. Diante de cenários destrutivos que provoquem a diminuição ou total obstrução dessas aberturas, essas células produzem citocinas que promovem a ativação das células de Ito. Também são capazes de inativar tais células quando da restituição da conformação normal do tecido funcional (ZHOU, 2014).

O controle do tamanho das fenestras ocorre por meio da atuação do citoesqueleto destas células, composto por actina, fibronectina, miosina e calmodulina, são afetados também por controle autócrino e parácrino proveniente dos hepatócitos e células de Ito. Na Cirrose Hepática, a partir do momento de diminuição dessas aberturas, ocorre a formação de um vaso com uma membrana basal verdadeira, essas células perdem a capacidade de degradar a matriz extracelular e começam a liberar citocinas pró inflamatórias, além de ocorrer menor expressão da enzima eNOS e menor produção de NO, fato que acentua a resistência vascular ao fluxo sanguíneo portal (Ni *et al.*, 2017).

Células de Kupffer:

São macrófagos especializados que se localizam nos sinusóides do fígado, próximos à veia porta. Estão adaptadas às necessidades deste órgão, uma vez que conseguem absorver produtos estranhos provenientes do intestino e células que sofreram apoptose sem desencadear um processo inflamatório excessivo. São originárias da medula óssea embrionária, derivadas de monócitos, recrutadas em momentos de necessidade, se mantêm em constante multiplicação e estão em maior quantidade no fígado dos indivíduos adultos. Essas células podem intensificar a produção de colágeno pelas células de Ito, além de possuírem a capacidade de diferenciação em fibroblastos para auxiliar na alteração da matriz extracelular. Durante a lesão dos hepatócitos, a habilidade de fagocitose delas fica debilitada, o que pode facilitar infecções bacterianas. Além disso, conseguem provocar vasoconstrição, o que resulta em uma maior pressão venosa portal, fato este que pode reduzir a perfusão sanguínea no órgão (LI; CHANG; Li, 2022).

A matriz extracelular se torna alterada durante a progressão da doença, tanto em constituição quanto em quantidade. Entre seus componentes mais expressivos estão a fibronectina, undulina, elastina, laminina, hialurona e proteoglicanos. Os hepatócitos são os principais alvos dos agentes hepatotóxicos, como os vírus das hepatites e os metabólitos do álcool que, por sua vez, quando danificados, liberam mediadores inflamatórios e fibrogênicos (BATALLER & BRENNER, 2005).

Cirrose Causada por Infecção Viral:

Aproximadamente 80% dos infectados por Hepatite C se tornam pacientes crônicos e 20% a 30% chegam ao desenvolvimento de Cirrose Hepática em 25 a 30 anos (Lingala & Ghany, 2015). A infecção crônica pode provocar alterações epigenéticas e transcricionais capazes de

promover a persistência do estágio de fibrose e provocar a Cirrose Hepática (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

A infecção do vírus aos hepatócitos gera a liberação de DAMPs que ativam diretamente as células de Ito. Além disso, os hepatócitos infectados liberam diversas citocinas pró-fibrogênicas que intensificam o processo inflamatório. Apesar disso, a inflamação crônica devido à resposta autoimune do corpo ao contato com o patógeno ainda parece ser o fator mais importante de ativação de miofibroblastos e alteração da MEC (matriz extracelular). Nesse contexto, as células de Kupffer liberam fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e quimiocinas (ROEHLEN; CROUCHET; BAUMERT, 2020).

Ademais, as próprias proteínas virais e não virais da Hepatite C conseguem modular as vias metabólicas e de sinalização que culminam na fibrogênese. Esses elementos conseguem ativar diretamente miofibroblastos, seja por sinalização inflamatória ou por sinalização por contato, reduzir a quantidade de antioxidante glutathione intracelular e mitocondrial em hepatócitos, o que provoca estresse oxidativo, e ainda possuem a capacidade de interagir diretamente com células de Ito e de Kupffer, o que resulta em infiltração inflamatória e aumento do dano parenquimatoso (CHOI & OU, 2006).

A transmissão vertical da Hepatite B predispõe principalmente à cronicidade e pode resultar em Cirrose Hepática (Milich & Liang, 2003). Nesse sentido, a supressão da replicação viral é capaz de diminuir a velocidade da progressão dessa enfermidade (Tang, 2014). Assim como a Hepatite C, essa condição em cronicidade desencadeia a ativação de células de Ito hepáticas por meio da liberação de DAMPs e da resposta imunitária do paciente. No entanto, a ativação dessas células por contato direto com

o vírus dessa patologia ainda é um conceito indefinido (LI *et al.*, 2018).

Cirrose por Doença Hepática Não Alcoólica:

O estresse oxidativo oriundo do acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos, nesse caso, tem grande influência na lesão celular e no início da inflamação hepática. Os DAMPs liberados por essas estruturas são capazes de ativar células de Kupffer, que produzem uma resposta imune fibrogênica ativadora de células de Ito (WONG *et al.*, 2016).

Por outro lado, esse tipo de lesão celular impede a proliferação saudável de hepatócitos maduros e promove o recrutamento de células progenitoras hepáticas, que podem se diferenciar em hepatócitos e colangiócitos. Tal situação também favorece a liberação de citocinas pró-fibrogênicas (Sell, 2001). Estudos já evidenciaram a capacidade de colangiócitos se transformarem em miofibroblastos produtores de colágeno (XIA *et al.*, 2006).

O acúmulo de gordura no fígado resulta de um acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos em presença de resistência insulínica e geralmente ocorre concomitantemente com a obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 e dislipidemia, sinais conhecidos de Síndrome Metabólica (Garcia-Compean *et al.*, 2009). O dano ao fígado é intensificado por adipocinas produzidas pelos adipócitos, como a leptina e o fator de necrose tumoral alfa, que são capazes de ativar células estreladas do fígado e contribuem para o favorecimento da fibrose (BERTOLANI & MARRA, 2008).

Cirrose Hepática Causada por Consumo Excessivo de Alcool:

Os hepatócitos são os responsáveis por desintoxicar o corpo do álcool e eles podem executar tal papel de três formas distintas (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017):

Uso da enzima Álcool Desidrogenase (ADH), localizada no citosol, que utiliza como cofator o NAD⁺ e produz NADH e acetaldeído. É o principal meio de metabolização do álcool. (DONOHUE; TUMA; SORRELL, 1983)

Uso do Citocromo P450 2E1, armazenado no retículo endoplasmático liso. Essa enzima pode ser acumulada nas células, o que provoca a resistência ao álcool em consumidores frequentes (Dilger *et al.*, 1997). O consumo elevado de álcool promove também a aceleração de seu metabolismo pelo acúmulo dessas enzimas, o que acarreta uma maior produção de moléculas oxidativas e estabelece uma condição conhecida como estresse oxidativo. A posterior interação dessas moléculas com lipídios e proteínas pode gerar compostos capazes de gerar respostas imunes (TUMA *et al.*, 1996).

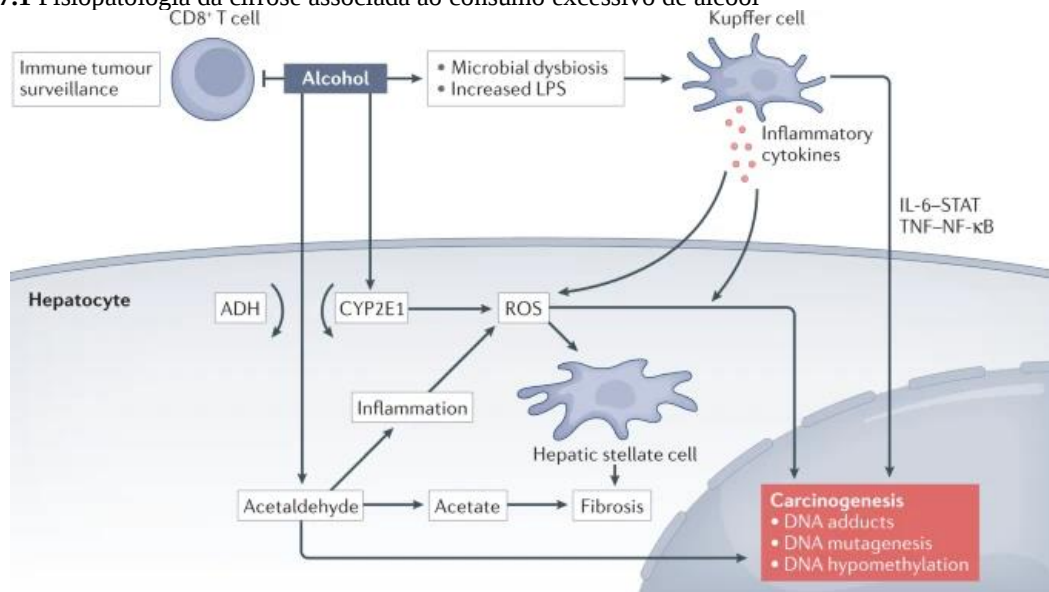
Uso da catalase, enzima presente nos peroxissomos, que utiliza o H₂O₂ para oxidar etanol a acetaldeído. O acetaldeído é muito reativo e tóxico para o corpo humano, capaz de se ligar a proteínas e ácidos nucleicos e alterar suas conformações estruturais. Por isso, a enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH2), presente nas mitocôndrias, converte esta molécula para acetato, que pode ser encaminhado para a excreção. A produção de NADH no metabolismo do álcool provoca uma alteração no potencial redox do fígado, ou seja, um aumento do potencial de re-

dução, o que favorece a formação de ácidos graxos (JR, 2007).

Cerca de 90% das pessoas que consomem mais de 60 gramas de álcool diariamente desenvolvem esteatose hepática, um acúmulo de gordura no fígado, apesar de não serem obesos. Entretanto, somente uma pequena parcela será atingida por doenças mais severas como cirrose e câncer, o que pode sugerir que outros aspectos, além do consumo de álcool, são necessários para o desenvolvimento de quadros mais graves, como características genéticas e fatores ambientais (HUANG *et al.*, 2022).

A formação de compostos oxidativos por meio do metabolismo do álcool ativa células de Ito do fígado, que iniciam a alteração da matriz extracelular. O acetaldeído em excesso desencadeia um processo inflamatório que também culmina na produção de moléculas reativas. Ademais, o álcool promove alteração na simbiose existente na microbiota intestinal e aumenta a permeabilidade do intestino, o que permite o deslocamento de bactérias mais facilmente para o fígado, e ativa células de Kupffer, capazes de liberar citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, se estabelece a relação entre consumo excessivo de álcool e a Cirrose Hepática (Huang *et al.*, 2022). Observe a **Figura 7.1** que sintetiza a fisiopatologia da enfermidade por abuso alcoólico.

Figura 7.1 Fisiopatologia da cirrose associada ao consumo excessivo de álcool



Legenda: O álcool interfere nos processos inflamatórios ao ser metabolizado pelo fígado em quantidade excessiva. Essa imagem representa as diversas consequências de seu consumo exagerado para a cirrose e o carcinoma hepático.
Fonte: Huang *et al.*, 2022.

Cirrose Hepática e Hipertensão Portal:

Na Cirrose Hepática, a baixa disponibilidade de óxido nítrico provoca uma disfunção endotelial que provoca uma maior resistência vascular ao fluxo sanguíneo portal. A enzima responsável por produzir NO é chamada eNOS (endotelial óxido nítrico sintetase), processo que utiliza o aminoácido L-arginina como substrato. A alteração na biodisponibilidade desse composto pode ser decorrente de sua baixa produção, em decorrência do dano ocorrido aos tecidos do fígado, ou a sua degradação acentuada provocada por moléculas oxidantes, também liberadas em grande quantidade em situações de estresse (VAIRAPPAN, 2015).

O óxido nítrico possui a capacidade de se ligar a moléculas oxidativas e formar compostos mais fortes, como o peroxinitrito (ONOO-). Essa molécula é capaz de provocar danos oxidativos ao se ligar a proteínas, lipídeos e moléculas de DNA que perdem suas funções, além de tornar disfuncional a enzima eNOS. Esses acontecimentos são associados ao dano endotelial presente na Cirrose Hepática. Ademais,

diversos mediadores inflamatórios existentes nessa condição patológica interferem na funcionalidade da eNOS e na consequente produção de vasodilatadores, tais como a angiotensina 2 e NADPH (VAIRAPPAN, 2015).

Cirrose Hepática e Encefalopatia:

A encefalopatia hepática se relaciona a diversos distúrbios cognitivos, psicomotores e psiquiátricos decorrentes de condições hepáticas graves agudas ou crônicas. Essa condição é um prenúncio, no que diz respeito à cirrose, a um mau prognóstico, na prioridade de um transplante hepático e na sobrevivência do paciente. Alterações em células das linhagens astrogliar e neuronal são associadas a essa condição (BUTTERWORTH, 2019).

A deposição de manganês nos gânglios da base do cérebro é uma condição relacionada ao parkinsonismo decorrente da cirrose, possui prevalência de até 21% e se caracteriza por déficits neurônicos dopaminérgicos (Burkhard *et al.*, 2003).

Com o desenvolvimento da cirrose e perda do tecido parenquimatoso hepático, a remoção

do excesso de amônia por meio do ciclo da ureia fica prejudicado e muito desse composto pode se acumular no sangue, o que resulta em hiperamonemia. A concentração fora dos padrões normais de amônia no cérebro tem efeito direto na neurotransmissão inibitória ou excitatória. Além disso, ela interfere nos níveis de oxidação da glicose e promove a produção de lactato em valores anormais, que acarretam problemas na manutenção das necessidades energéticas cerebrais comuns (BUTTERWORTH, 2019).

Cirrose Hepática e Ascite:

Essa condição tem interferência da hipertensão portal. Assim sendo, a interrupção do fluxo portal provoca diminuição do retorno cardíaco e do volume sanguíneo central, o que gera um aumento da atuação da renina plasmática, capaz de aumentar a ligação túbulo-renal pelo sódio, promover expansão do volume periférico e vasoconstrição renal. Dessa forma, os pacientes ficam propensos ao desenvolvimento de ascite (TAPPER & PARIKH, 2023).

Ademais, o aumento da pressão portal provoca ascite dos sinusóides hepáticos, o que pode acarretar um aumento da produção de linfa acima da capacidade de drenagem linfática, o que resulta em extravasamento para o peritônio. Essa condição tem a capacidade de transportar toxinas, amônia e bactérias para a cavidade peritoneal e provocar encefalopatia hepática (TAPPER & PARIKH, 2023).

Epidemiologia:

A Cirrose Hepática é uma condição crônica e progressiva do fígado, onde o tecido hepático saudável é substituído por tecido cicatricial, resultando em comprometimento da função hepática. A incidência e a prevalência da cirrose variam significativamente em diferentes partes do mundo e dentro do Brasil, sendo influenciadas por fatores como consumo de álcool, infecções

virais e outras doenças hepáticas crônicas (AS-RANI *et al.*, 2019).

Epidemiologia da Cirrose Hepática no Mundo:

Globalmente, a Cirrose Hepática é uma das principais causas de mortalidade, responsável por cerca de 1,3 milhões de mortes anuais (World Health Organization, 2019). As causas mais comuns de cirrose variam entre as regiões do mundo. Em países desenvolvidos, os principais fatores de risco são o consumo de álcool e a Hepatite C, enquanto em países em desenvolvimento, a Hepatite B é predominante.

A prevalência da doença é particularmente alta em regiões da África Subsaariana e do Sudeste Asiático, onde a Hepatite B ainda é endêmica (Schuppan & Afdhal, 2008). Na Europa e na América do Norte, o aumento do consumo de álcool e a obesidade, que levam à esteatohepatite não alcoólica (NASH), são importantes fatores de risco. Na Europa, a mortalidade por doenças hepáticas é elevada, com altas taxas de cirrose relacionada ao consumo de álcool (Blachier *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos, a cirrose associada à Hepatite C e ao consumo de álcool é uma das principais causas de transplantes hepáticos (SEPANLOU *et al.*, 2020).

Epidemiologia da Cirrose Hepática no Brasil:

No Brasil, a Cirrose Hepática é uma causa importante de morbidade e mortalidade. A doença está entre as principais causas de morte por doenças do fígado no país, com maior prevalência observada nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, refletindo tanto a densidade populacional quanto os fatores de risco específicos de cada região (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A prevalência da patologia é maior entre os homens, que representam aproximadamente 65 % dos casos diagnosticados. Esse fato está as-

sociado a uma maior prevalência de fatores de risco, como o consumo excessivo de álcool e a infecção por Hepatite C entre a população masculina (Castro *et al.*, 2019). A mortalidade por Cirrose Hepática tem apresentado um aumento constante no Brasil, com 41.280 mortes registradas em 2017 devido a doenças hepáticas crônicas e cirrose, um aumento significativo em comparação com anos anteriores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Regionalmente, a incidência de cirrose é mais elevada no Sudeste do Brasil, seguido pelo Sul. No Nordeste, embora a incidência seja menor, há um aumento preocupante nos casos de hepatite C, um fator de risco significativo para o desenvolvimento de cirrose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Comparação por Gênero:

A patologia em questão afeta mais os homens do que as mulheres globalmente, com uma proporção de aproximadamente 2:1. Esta diferença é parcialmente atribuída aos comportamentos de risco como o consumo de álcool e à maior prevalência de Hepatite C entre os homens (SEPANLOU *et al.*, 2020).

Os estudos mostram que os homens têm uma maior predisposição ao desenvolvimento de cirrose devido a fatores comportamentais e biológicos, além de uma resposta inflamatória e fibrogênica mais acentuada ao álcool e às infecções virais do fígado (BLACHIER *et al.*, 2013).

Manifestações Clínicas

Segundo Cammarota *et al.* (2021), a Cirrose Hepática é distinguida entre estágios compensado e descompensado, com diferentes características, prognósticos e preditores de morta-

lidade. A história natural é caracterizada por uma fase inicial assintomática, denominada cirrose compensada. Os pacientes com a forma anterior frequentemente permanecem assintomáticos. Entretanto, quando os sintomas se manifestam, esses incluem fadiga, astenia, anorexia, desconforto no quadrante superior direito e perda de peso inexplicada (SMITH; BAUMGARTNER; BOSITIS, 2019).

A progressão para uma fase descompensada é marcada pela primeira ocorrência de sintomas indicativos de função hepática comprometida, como hipertensão portal, síndrome hepatorenal, ascite, edema periférico, sangramento de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, icterícia e encefalopatia hepática, caracterizada por confusão mental e distúrbios do sono (SMITH; BAUMGARTNER; BOSITIS, 2019; CAMMAROTA *et al.*, 2021).

A transição de um estágio compensado para um descompensado ocorre a uma taxa de 5% a 7% ao ano. Uma vez que a descompensação se desenvolve, os dias de internação hospitalar e a taxa de mortalidade aumentam dramaticamente. De fato, sem o manejo adequado das complicações e o subsequente transplante de fígado, menos de 50% dos pacientes com cirrose descompensada sobrevivem por 5 anos (CAMMAROTA *et al.*, 2021).

A **Tabela 7.1**, adaptada de Smith, Baumgartner e Bositis (2019), apresenta as manifestações clínicas que podem estar presentes em pacientes com Cirrose Hepática. Esses achados abrangem várias partes do corpo e sistemas, incluindo o geral, Sistema Nervoso Central (SNC), cabeça, tórax, abdômen, mãos e unhas, Sistema Geniturinário Masculino e extremidades inferiores.

Tabela 7.1 Manifestações clínicas que podem estar presentes em pacientes com Cirrose Hepática

Parte do corpo/sistema	Manifestação clínica
Geral	Atrofia muscular
Sistema Nervoso Central (SNC)	Encefalopatia hepática Asterixe (tremor da mão com extensão do punho) Sonolência, confusão
Cabeça	<i>Fetor hepaticus</i> : odor doce do hálito atribuível a concentrações aumentadas de sulfeto de dimetila Icterícia: pode-se observar amarelamento das membranas mucosas Aumento da parótida Icterícia escleral Nevos aranha
Tórax	Ginecomastia Angiomas de aranha Afinamento dos pelos axilares
Abdômen	Ascite <i>Caput medusae</i> (veias epigástricas superficiais ingurgitadas irradiando do umbigo) Fígado contraído ou aumentado Hemorroidas Esplenomegalia
Mãos e unhas	Baqueteamento digital Contratura de Dupuytren (fibrose progressiva da fáscia palmar, resultando em extensão limitada dos dedos) Eritema palmar Unhas de Terry (brancura da metade proximal da placa ungueal)
Sistema Genitourinário Masculino	Atrofia testicular
Extremidades inferiores	Eritema distal Edema Petéquias

Fonte: adaptada de Smith; Baumgartner; Bositis (2019).

A perda de massa muscular é uma manifestação de alta prevalência em pacientes com cirrose descompensada, atingindo entre 40% a 70% dos indivíduos. Está associada à morbidade, mortalidade, piora da qualidade de vida e resultados pós-transplante de fígado menos favoráveis para os pacientes cirróticos. Estudos que envolvem marcadores biológicos, sinalização molecular e atividade das organelas demonstram uma redução na síntese de proteínas musculares e um aumento da proteólise autofágica nos pacientes com Cirrose Hepática. Nesse

sentido, sabe-se que alguns dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à perda de massa muscular são a necrose hepatocelular com a liberação de citocinas e biomoléculas diversas, inclusive associadas a patógenos, e as consequências vasculares da cirrose com desvio portossistêmico, resultando em hiperamonemia e endotoxemia, as quais são alterações que, por contribuir para a resistência ao anabolismo muscular, favorecem o desequilíbrio entre a síntese de proteínas e a proteólise, gerando a sarcopenia (TANDON *et al.*, 2021).

No contexto do Sistema Nervoso Central (SNC), a encefalopatia hepática (EH) atinge cerca de 30% a 40% dos pacientes com cirrose em algum momento durante sua evolução clínica. Nos pacientes com a doença, a EH parece ser resultado do comprometimento do *clearance* hepático, resultando no acúmulo de produtos tóxicos, como a amônia, que atravessam a barreira hematoencefálica, aumentam sua concentração e prejudicam a função cerebral. É uma condição que pode se manifestar através de alterações na memória, na atenção, na velocidade psicomotora, no ciclo sono-vigília, ocasionando sonolência diurna excessiva, estado de confusão aguda, letargia, podendo chegar ao coma, além do asterixis (ou *flapping*), o qual é uma mioclonia negativa, caracterizado por tremor postural das mãos ao realizar movimentos como a dorsiflexão das mãos com os dedos separados (NETO, 2017).

Clinicamente, pode-se observar também a pele, a esclerótica e as mucosas amareladas, configurando a icterícia. Nos pacientes cirróticos, o fluxo sanguíneo portal é desviado, acompanhado por uma diminuição da depuração hepática de bilirrubina. Esta substância, quando concentrada no sangue, passa para a pele e outras regiões do corpo, que irão manifestar uma coloração amarelada. A icterícia (analise a **Figura 7.5**) é evidente quando a bilirrubina no sangue está numa concentração acima de 2,5-3 mg/dL. Além disso, a hipertrofia das glândulas parótidas também é uma das manifestações descritas na cirrose, sobretudo na cirrose alcoólica, podendo ocorrer infiltração gordurosa, fibrose e edema. Do ponto de vista histológico, há na glândula parótida hipertrofiada de um paciente cirrótico um infiltrado inflamatório linfocítico (NETO, 2014).

Além disso, a Cirrose Hepática causa alterações na estrutura e na função do sistema capilar cutâneo, podendo apresentar ou não angio-

mas de aranha (confira a **Figura 7.2**), embora este seja um sinal comum em cirróticos. É considerado uma lesão vascular vermelho-brilhante debilmente pulsante e tem esse nome devido a sua aparência, com uma arteríola central vermelha e vasos irradiantes de paredes finas que lembram o corpo e as pernas de uma aranha. Essa manifestação cutânea ocorre com mais frequência na região do tórax e abdome e está relacionada a distúrbios nos hormônios sexuais, a exemplo do hipoandrogenismo e hiperestrogenismo, aumento da angiogênese, vasodilatação e estado de circulação hiperdinâmica (LI *et al.*, 2019).

O hipogonadismo também se manifesta com frequência considerável em indivíduos com cirrose, sendo a fisiopatogênese das disfunções hormonais complexa e envolvendo vários níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Os homens com cirrose hipogonádica podem apresentar, dentre outros sinais, ginecomastia, caracterizada pelo aumento do tecido mamário masculino, atrofia testicular e rarefação dos pelos sexuais. Estes pacientes apresentam feminização devido à aromatização da testosterona e subsequente redução desse hormônio e aumento dos níveis séricos de estradiol. Destaca-se, ainda, que o fígado comprometido não consegue decompor os estrogênios normalmente. Dessa forma, há uma modificação no balanço entre testosterona e estrogênios, culminando nos sinais citados. Há poucos estudos sobre hipogonadismo em mulheres cirróticas, mas o sexo feminino também pode ser afetado, sendo a amenorreia um sinal relacionado (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Na região abdominal, a hipertensão portal, resultado do aumento da resistência vascular e vasoconstrição intra-hepáticas decorrente de alterações estruturais maciças associadas à fibrose, é decisivamente responsável por manifestações como a ascite, a qual é caracterizada pelo

acúmulo de líquidos com proteínas na cavidade abdominal, o qual pode deixar o abdome globoso e tenso, a cicatriz umbilical protusa, causar dor abdominal, além de ser um dos sinais mais recorrentes no paciente cirrótico descompensado, sendo cirrose a causa de cerca de 85% dos casos de ascite. Vale destacar ainda, como consequências da hipertensão portal, a circulação colateral, a *caput medusae* (veja a **Figura 7.4**) e a esplenomegalia. Nesse contexto, a hipertensão portal, a qual influencia também os leitos vasculares extra-hepáticos esplâncnicos e sistêmicos, favorece a formação de vasos colaterais, a partir de vasos pré-existentes ou angiogênese, bem como a vasodilatação arterial, propiciando a ocorrência da circulação colateral e da *caput medusae*, a qual designa uma circulação colateral constituída por veias dilatadas, tortuosas e proeminentes, normalmente periumbilicais, que podem se manifestar na superfície abdominal dos pacientes com cirrose (IWAKIRI, 2014; ARROYO, 2002).

Dentre as manifestações que ocorrem nas mãos e nas unhas, pode-se citar o baqueteamento digital (observe a **Figura 7.3**), ou hipocratism digital, caracterizado por edema intersticial linfo-plasmocitário, vasodilatação e numerosas anastomoses arteriovenosas, responsáveis pelo

aumento do fluxo sanguíneo periférico e pelo espessamento das paredes vasculares por tecido conjuntivo, de forma que as falanges distais se tornam visualmente mais espessas e as unhas mais alargadas, com um ângulo de Lovibond superior a 180° (Sousa *et al.*, 2016). Outro sinal, conhecido como contratura de Dupuytren, é uma condição fibroproliferativa, que tem sido associada ao uso abusivo de álcool, e se manifesta com progressivo espessamento e encurtamento da fáscia palmar e flexão dos dedos, podendo comprometer a função da mão afetada (PEIXOTO, 2014).

Ressalta-se ainda o eritema palmar, caracterizado por uma dilatação dos vasos sanguíneos da palma da mão, o que resulta em vermelhidão nas palmas das mãos e nos dedos. E nas extremidades inferiores, pode-se verificar eritema distal, edema periférico, pois no quadro de Cirrose Hepática, a drenagem do sangue nessa região pode ficar prejudicada e o fígado pode não produzir albumina em quantidades esperadas, favorecendo acúmulo de líquido nos membros inferiores, e também verifica-se petéquias, que são manchas avermelhadas de tamanho pequeno, causadas por uma pequena hemorragia sob a pele do indivíduo (SMITH *et al.*, 2019).

Figura 7.2 Sinais clínicos da Cirrose Hepática



Legenda: 1. Nevo Aranha; 2. Circulação colateral e ascite; 3. Ginecomastia e ascite; 4. Eritema palmar; 5. Contratura de Dupuytren; 6. Hipertrofia de parótida.

Fonte: MedicinAtual (2024).

Figura 7.3 Baqueteamento digital



Legenda: Baqueteamento digital pode estar presente nos casos de cirrose hepática. Ocorre a hipertrofia das falanges distais devido ao aumento de tecido mole e o alargamento e mudança do ângulo das unhas (ângulo de Lovibond superior a 180°). É um dos sinais clínicos mais antigos descritos na medicina.

Fonte: Farmácia Saúde (2024).

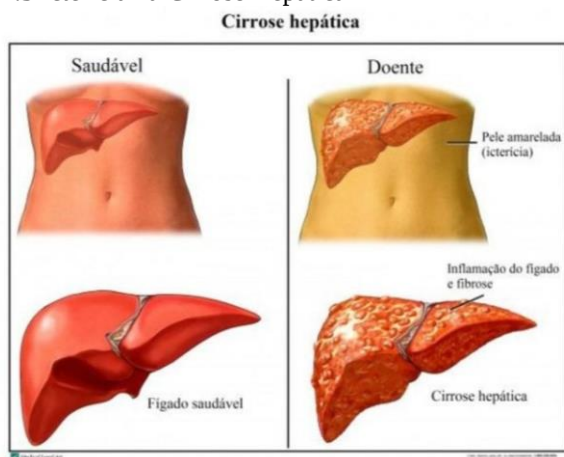
Figura 7.4 *Caput medusae*



Legenda: Observação de circulação colateral com vasos ingurgitados irradiando da cicatriz umbilical. Veias dilatadas, tortuosas e proeminentes, decorrentes de hipertensão portal na cirrose hepática. Condição conhecida como *Caput medusae*.

Fonte: Sanar Cursos (2021).

Figura 7.5 Icterícia na Cirrose Hepática



Legenda: Manifestação de icterícia em indivíduo com fígado inflamado e fibrótico (cirrose hepática), a qual se deve pelo fígado cirrótico ser incapaz de processar a bilirrubina em tempo adequado, ocasionando acúmulo de bilirrubina no sangue e, consequentemente, deixando pele, esclerótica e mucosas amareladas.

Fonte: OPAS (2018).

Diagnóstico:

O diagnóstico clínico da Cirrose Hepática, muitas vezes, se baseia em manifestações características, como a presença de angiomas de aranha, hepatomegalia, ascite, baixa massa muscular, mal-estar geral, redução dos fatores de coagulação e albumina-P (BENDTSEN *et al.*, 2014).

A solicitação da biópsia hepática, atualmente, é considerada o padrão ouro para o estadiamento da fibrose e diagnóstico da patologia. Para realização do procedimento, sob anestesia local, um núcleo do tecido hepático é removido para análise patológica. Existem diversos sistemas utilizados para estadiar o grau de fibrose que as amostras se encontram. Os sistemas mais utilizados para avaliar o grau são o METAVIR e o ISHAK. O METAVIR classifica a fibrose em uma escala de 5 pontos, com F0 representando ausência de fibrose e F4 resultando em cirrose. Em contrapartida, o sistema ISHAK faz o estadiamento da fibrose em uma escala de 7 pontos, com F0 equivalendo a ausência de fibrose, F5 resultando em cirrose pouco definida e F6 representado cirrose bem definida (SHARMA *et al.*, 2014).

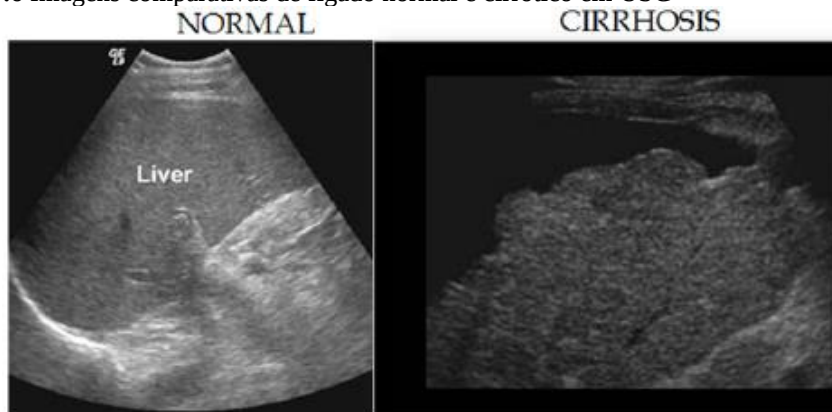
Apesar do exame citopatológico ser considerado o padrão ouro para diagnóstico da doença, existem diversos fatores que podem impactar na precisão do estadiamento da fibrose. Por

exemplo, a etiologia da doença hepática crônica pode impactar nos resultados da amostra (Charlotte *et al.*, 2010) e o comprimento da amostra coletada também, pois, a partir de estudos, mostra-se correlacionada com a precisão de diagnóstico (Bedossa *et al.*, 2003). Além disso, pesquisas observaram uma variabilidade significativa intra e interobservador na realização do estadiamento da fibrose (THE FRENCH METAVIR COOPERATIVE STUDY GROUP, 1994).

Tendo em vista as possíveis falhas no exame citopatológico, existem vários métodos de diagnósticos não invasivos utilizados para superar as limitações da biópsia hepática e servir de auxílio, juntamente com o método ouro, para a confirmação do diagnóstico do paciente.

Na Ultrassonografia (USG), os achados diagnósticos válidos são superfície hepática arqueada e *shunts* portossistêmicos, bem como esplenomegalia. Embora os achados dependam do observador, a combinação do achado ultrassonográfico e do achado clínico proporciona uma certeza de diagnóstico de aproximadamente 90%. Observe a **Figura 7.6**. Porém, a solicitação da biópsia continua sendo o padrão ouro para a confirmação da doença, sendo observado, nas análises patológicas, a presença de fibrose e nódulos regenerativos, que são lesões patognomônicas (BENDTSEN *et al.*, 2014).

Figura 7.6 Imagens comparativas de fígado normal e cirrótico em USG



Legenda: Na figura à esquerda, observa-se um fígado com dimensões e contornos normais, enquanto na figura à direita, percebe-se uma aparência heterogênea e bordas irregulares, características típicas de Cirrose Hepática.

Fonte: Hussain (2017).

A Tomografia Computadorizada (TC) também é considerada uma alternativa para o diagnóstico, apresentando uma alta sensibilidade e moderada especificidade. Na TC, imagens de todo o abdome são capturadas, permitindo a visualização de achados morfológicos típicos da cirrose e hipertensão portal. Apesar de ser um método viável, a submissão do paciente à radiação ionizante e ao uso de contraste intravenoso proporciona um aumento significativo de complexidade, risco e custo do procedimento, limitando seu uso na prática clínica e no diagnóstico da doença (SHARMA *et al.*, 2014).

A Ressonância Magnética (RM) também é uma técnica de imagem que permite visualizar estruturas anatômicas, como ossos e músculos, sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos. No contexto da cirrose, a RM pode ser indicada para avaliar o fígado e detectar possíveis complicações. Por exemplo, em um indivíduo cirrótico, observa-se que o aumento do tecido fibrótico leva à expansão do fluido extracelular e à restrição do movimento da água. Essa mesma restrição diminui a velocidade de saída do contraste intravenoso das áreas fibróticas (Sharma *et al.*, 2014). Esses princípios foram observados em estudos que envolveram técnicas de ressonância magnética para quantificar a fibrose, utilizando a ressonância magnética ponderada

por difusão e ressonância magnética com contraste. Nos estudos de Patel *et al.* (2010), observou-se que a combinação de três parâmetros coletados na RM (coeficiente de difusão, tempo até o pico e volume de distribuição) apresentaram sensibilidade de 84,6% e especificidade de 100% para o diagnóstico da cirrose, confirmando que o uso da RM fornece informações valiosas para diagnóstico da doença.

Outro método de investigação complementar, mas não definitivo, seria a observação de marcadores séricos por meio da análise laboratorial do sangue do paciente. Entretanto, os níveis desses marcadores, como bilirrubina, alfa-fetoproteína, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina e apolipoproteína A1 podem apresentar alterações que não sejam por cirrose hepática. Por exemplo, a albumina é secretada especificamente pelo fígado, e os seus níveis reduzidos podem indicar não exclusivamente uma doença hepática grave, mas também outras doenças clinicamente relevantes, como doenças renais, enteropatia perdedora de proteína, doenças inflamatórias, entre outras. Portanto, embora a albumina seja um bom indicador para problemas de saúde, ela carece de especificidade para patologias hepáticas (LURIE *et al.*, 2015).

Segundo o Manual de Perícia Médica do Ministério da Saúde (2014), a cirrose hepática

pode ser classificada clinicamente. Um sistema de estadiamento é a classificação de Child-Pugh modificada, com um sistema de escore de 5 a 15 (Brasil, 2014):

Escore de 5 a 6 são classe A de Child-Pugh (cirrose compensada);

Escore de 7 a 9 são classe B (cirrose descompensada);

Escore de 10 a 15 indicam classe C (cirrose descompensada mais grave).

Segundo o Ministério, este sistema de pontuação é utilizado, atualmente, para avaliar

o prognóstico da doença e orienta o critério padrão para inscrição no cadastro de transplante hepático (classe B de Child-Pugh). O sistema de classificação Child-Pugh é um fator razoavelmente confiável acerca da sobrevivência de diversas doenças hepáticas e antecipa a possibilidade de ocorrências de complicações importantes associadas à cirrose hepática, como varizes esofágicas e peritonite bacteriana (Brasil, 2014). A **Figura 7.7** traz a classificação de Child-Pugh.

Figura 7.7 Classificação de Child-Pugh para Cirrose Hepática

Cirrose - classificação de Child-Pugh			
Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento) INR	0-4 <1,7	4-6 1,7 – 2,3	>6 >2,3

Legenda: A classificação de Child-Pugh foi criada para a identificação e estratificação da gravidade de doenças hepáticas crônicas, como a Cirrose Hepática.

Fonte: Brasil (2014).

A pontuação de Child-Pugh é calculada a partir do somatório dos pontos dos cinco fatores mostrados na tabela acima, e varia de 5 a 15. A classe de Child-Pugh é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10). Em geral, a descompensação indica cirrose com um escore de Child-Pugh > 7 (Brasil, 2014).

A elastografia, método de imagem moderno utilizado para o diagnóstico de fibrose hepática, tem apresentado bons resultados nos últimos anos. A técnica consiste em mapear a elasticidade e rigidez dos tecidos moles. Ou seja, o objetivo central da técnica é que, por meio da

coleta de dados sobre a rigidez e a elasticidade do tecido, seja possível determinar a existência da doença e o seu grau de desenvolvimento. Por exemplo, em doenças hepáticas, o fígado normalmente apresenta-se mais rígido do que quando saudável (Sarvazyan *et. al*, 2011; Wells; Lang, 2011). Para realização das medições e comparações, atualmente, utiliza-se a ultrassonografia e a ressonância magnética (LURIÉ *et al.*, 2015).

Tratamento:

A cirrose hepática é uma condição crônica e progressiva do fígado que pode ser causada

por diferentes fatores, como infecções virais (hepatites B e C), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e consumo excessivo de álcool (Zhou *et al.*, 2014). O tratamento da cirrose envolve várias abordagens, incluindo mudanças no estilo de vida, terapias medicamentosas, gerenciamento de complicações e, em casos avançados, transplante de fígado (TAPPER & PARIKH, 2023).

Cirrose Hepática Relacionada à Hepatites Virais B e C:

O manejo da Cirrose Hepática resultante da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) inclui o uso de antivirais para suprimir a replicação viral, desacelerar a progressão da doença hepática e melhorar os resultados clínicos a longo prazo. Os principais medicamentos utilizados são entecavir e tenofovir (TERRAULT *et al.*, 2016).

Entecavir é administrado no tratamento da Hepatite B crônica, abrangendo casos tanto de cirrose hepática compensada quanto descompensada. A dose padrão de entecavir para adultos com cirrose compensada é de 0,5 mg por via oral uma vez ao dia. Para aqueles com cirrose descompensada, a dose recomendada é de 1 mg por via oral uma vez ao dia. Este medicamento é altamente eficaz na redução da carga viral do HBV e na melhoria dos parâmetros histológicos do fígado (TERRAULT *et al.*, 2016).

Tenofovir, que pode ser encontrado como Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) ou Tenofovir Alafenamida (TAF), também é utilizado no tratamento da Hepatite B crônica, incluindo casos de cirrose hepática compensada e descompensada. Para o Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), a dose recomendada para adultos é de 300 mg por via oral uma vez ao dia. Para o Tenofovir Alafenamida (TAF), a dose indicada é de 25 mg por via oral uma vez ao dia. O tenofovir é muito eficaz na supressão do HBV, melhorando a função hepática e pre-

venindo a progressão da doença (TERRAULT *et al.*, 2016; BUTI *et al.*, 2016).

Tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA):

O tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) visa principalmente reduzir a acumulação de gordura no fígado, prevenir a progressão para cirrose e tratar as comorbidades associadas, como obesidade, diabetes e dislipidemia. Embora não exista uma terapia farmacológica específica aprovada para DHGNA, várias abordagens têm sido investigadas e adotadas com base nos resultados de ensaios clínicos e estudos observacionais (CHALASANI *et al.*, 2018; MUSSO *et al.*, 2018).

A adoção de uma dieta balanceada é fundamental no tratamento da DHGNA. Isso deve ser feito a parte da inclusão de alimentos ricos em frutas, vegetais, grãos integrais e gorduras saudáveis, com restrição de açúcares adicionados e gorduras saturadas, sendo fundamental no tratamento da DHGNA (Chalasani *et al.*, 2018; Wong *et al.*, 2020). Coligado com a prática de exercícios físicos regulares, como caminhadas, corridas ou exercícios de resistência, esses hábitos podem ajudar a reduzir a gordura hepática e melhorar a sensibilidade à insulina (Chalasani *et al.*, 2018).

A abordagem terapêutica para a DHGNA tem evoluído com o advento de várias terapias farmacológicas. Dentre elas, destacam-se agentes como a pioglitazona, vitamina E, ácido ursodesoxicólico (UDCA), inibidores de SGLT2, e ácido obeticólico, cada um com propriedades distintas que visam melhorar desde a esteatose hepática até a fibrose associada à condição (NEUSCHWANDER-TETRI *et al.*, 2015).

Pioglitazona: Um agonista do receptor de insulina sensível à peroxissoma proliferador-alfa (PPAR-alfa), que demonstrou melhorar a esteatose hepática, a inflamação e a fibrose em

pacientes com DHGNA. A dose usual é de 15-30 mg por via oral, uma vez ao dia (SANYAL *et al.*, 2010).

Vitamina E: Um antioxidante que tem sido associado à melhora da esteatose hepática em pacientes com DHGNA não diabética. A dose usual é de 800 UI por via oral, uma vez ao dia (SANYAL *et al.*, 2010).

Ácido ursodesoxicólico (UDCA): Um ácido biliar que pode ter efeitos benéficos na esteatose hepática e na esteato-hepatite não alcoólica. A dose usual varia de 13-15 mg/kg por via oral, uma vez ao dia (LINDOR *et al.*, 2004).

Inibidores de SGLT2 (Inibidores do Co-transportador de Sódio-Glicose 2): Esses medicamentos, como a dapagliflozina e a empagliflozina, têm sido estudados devido aos seus potenciais efeitos na redução da esteatose hepática e na melhora dos parâmetros metabólicos em pacientes com diabetes e DHGNA. As doses usuais variam de acordo com o medicamento prescrito (ERIKSSON *et al.*, 2013).

Ácido obeticólico: Um agonista seletivo do receptor farnesóide X (FXR), que demonstrou melhorar a fibrose hepática em pacientes com DHGNA. A dose usual é de 25 mg por via oral, uma vez ao dia (NEUSCHWANDER-TETRI *et al.*, 2015).

Cirrose Hepática Relacionada ao Álcool:

A hepatite alcoólica (HA) grave apresenta uma alta mortalidade a curto prazo. O tratamento da HA frequentemente inclui o uso de corticosteroides orais, como a prednisolona, para diminuir a inflamação do fígado. A dose recomendada de prednisolona é de 40 mg por dia durante quatro semanas, seguida de uma redução gradual. Contudo, aproximadamente 40% dos pacientes não respondem aos corticosteroides e podem se beneficiar de um transplante hepático precoce (MATHURIN & LUCEY, 2012; MACKOWIAK *et al.*, 2024).

Abstinência Alcoólica: A interrupção completa do consumo de álcool é essencial para todos os pacientes com cirrose alcoólica. A abstinência pode levar a melhorias significativas na função hepática e na progressão da doença (SINGAL *et al.*, 2018).

Terapia para Transtorno por Uso de Álcool (AUD): Medicamentos como naltrexona, na dose de 50 mg uma vez ao dia, e dissulfiram, na dose de 250 mg uma vez ao dia, podem ajudar os pacientes a manter a abstinência. Além disso, a terapia comportamental e o suporte social são componentes importantes do tratamento (ANTON, 2008; SINGAL *et al.*, 2018).

Hipertensão Portal e Complicações Associadas:

A hipertensão portal é uma complicação comum da cirrose, resultando no aumento da pressão no sistema venoso portal, podendo levar ao desenvolvimento de varizes esofágicas, ascite e síndrome hepatorenal (SOUB; JOHNSTON; WEBSTER, 2011).

Varizes Esofágicas:

O risco de hemorragia varicosa é tratado com betabloqueadores não seletivos, como propranolol, na dose inicial de 20 mg duas vezes ao dia, ajustada conforme necessário, ou nadolol, na dose inicial de 40 mg uma vez ao dia, ajustada conforme necessário, para reduzir a pressão portal. Procedimentos endoscópicos, como a ligadura elástica, são usados para tratar varizes grandes e prevenir sangramentos (GARCIA-TSAO *et al.*, 2007; PÉREZ-AYUSO *et al.*, 2010).

Profilaxia de Sangramento:

Pacientes com histórico de hemorragia varicosa devem receber profilaxia secundária com betabloqueadores e ligadura endoscópica (BOSCH & GARCIA-PAGAN, 2013).

Ascite:

A ascite, ou o acúmulo de líquido na cavidade abdominal, é uma complicação comum e debilitante da cirrose (ZACCHERINI *et al.*, 2021).

Restrição de Sódio e Diuréticos:

A restrição de sódio na dieta (geralmente menos de 2 gramas por dia) é recomendada. Diuréticos como espironolactona, na dose inicial de 100 mg por dia, e furosemida, na dose inicial de 40 mg por dia, são usados para promover a excreção de líquido (EASL, 2018).

Paracentese de Grande Volume:

Em casos de ascite refratária, a paracentese de grande volume é realizada para remover o excesso de líquido, seguida pela administração de albumina (8-10 gramas de albumina por litro de líquido removido) para prevenir a disfunção circulatória (Runyon, 2009).

Encefalopatia Hepática:

A encefalopatia hepática é uma complicação neurológica da cirrose que resulta da incapacidade do fígado de eliminar toxinas do sangue (MORAN *et al.*, 2021).

Lactulose: A lactulose é um dissacarídeo não absorvível que ajuda a reduzir a absorção de amônia no intestino e é o tratamento de primeira linha. A dose inicial é de 20-30 gramas duas a três vezes ao dia, ajustada para obter duas a três evacuações moles por dia (VILSTRUP *et al.*, 2014; MITTAL *et al.*, 2011).

Rifaximina: A rifaximina é um antibiótico não absorvível que reduz a produção de amônia pelas bactérias intestinais. É frequentemente usada em combinação com lactulose para melhorar os sintomas. A dose usual é de 550 mg duas vezes ao dia (BASS *et al.*, 2010; SIDHU *et al.*, 2016).

Correção de Fatores Precipitantes: A identificação e a correção de fatores precipitantes, como infecções, sangramentos gastrointestinais

e desequilíbrios eletrolíticos, são essenciais para o manejo da encefalopatia (VILSTRUP *et al.*, 2014).

Transplante Hepático:

O transplante hepático é o tratamento definitivo para pacientes com cirrose descompensada e complicações graves. A seleção criteriosa dos candidatos, baseada em critérios como o escore MELD (Model for End-Stage Liver Disease), é crucial para o sucesso do transplante (OPTN, 2022).

Avaliação Pré-Transplante: Inclui a avaliação da função hepática, renal e cardíaca, além da exclusão de comorbidades que possam contraindicar o transplante (BUSUTTL & KLINTMALM, 2015)

Cuidados Pós-Transplante: Envolvem a prevenção da rejeição do enxerto com imunossuppressores, monitoramento de infecções e manejo de complicações metabólicas (SHER & MARRERO, 2020).

Tratamentos Emergentes e Novas Pesquisas:

Novos Agentes Terapêuticos: Pesquisas recentes têm explorado o uso de agentes antifibróticos, moduladores imunológicos e terapias celulares para tratar a Cirrose Hepática (TAPPER & PARIKH, 2023).

Alvos Moleculares: Estudos têm focado em alvos moleculares específicos para reduzir a inflamação hepática e a fibrose, bem como melhorar a regeneração hepática (TAPPER & PARIKH, 2023).

A insuficiência hepática frequentemente não é considerada ao selecionar e dosar medicamentos, ao contrário da insuficiência renal. O metabolismo hepático é crucial para a degradação, excreção e ativação de medicamentos. Alguns deles são hepatotóxicos e devem ser evitados ou usados com cautela na cirrose hepática. Em certos casos, a biodisponibilidade dos

medicamentos aumenta devido à redução na degradação hepática, exigindo doses iniciais mais baixas e doses de manutenção reduzidas. Medicamentos como Paracetamol, Sulfonilureias, Metformina, Cotrimoxazol e certos antibióticos macrolídeos são contraindicados na cirrose avançada. Os Inibidores de Bomba de Prótons devem ser usados com cautela, preferindo Pantoprazol e Lansoprazol sobre Omeprazol, sem exceder 20 mg por dia (ZACCHERINI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A Cirrose Hepática é uma patologia de caráter degenerativo dos hepatócitos, que resulta na perda da função do tecido parenquimatoso devido à sua transformação em tecido

fibrótico e nodular. Essa condição leva a várias manifestações clínicas, cuja gravidade varia conforme a progressão da doença e sua etiologia.

Portanto, é crucial aprofundar o conhecimento acerca dessa patologia, uma vez que é uma das principais causas de morte no mundo, para uma análise clínica precisa do paciente. Isso inclui avaliar suas manifestações clínicas, identificar a etiologia, diagnosticar com os métodos mais precisos e realizar a terapêutica adequada para cada quadro clínico. A prioridade sempre deve ser a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, sendo importante que os profissionais de saúde estejam atualizados sobre os novos estudos e perspectivas para o tratamento congruente da afecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARROYO, V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Annals of hepatology*, v. 1, n. 2, p. 72-79, 2002. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)32178-7.
- ASRANI, S. K.; DEVARBHAVI, H.; EATON, J.; KAMATH, P. S. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, v. 70, n. 1, p. 151-171, 2019. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- BASS, N. M. *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 12, p. 1071-1081, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0907893.
- BATALLER, R.; BRENNER, D. A. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 2, p. 209-218, 1 fev. 2005. DOI: 10.1172/JCI24282.
- BEDOSSA, P.; DARGÈRE, D.; PARADIS, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 38, n. 6, p. 1449-1457, dez. 2003. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.09.022. PMID: 14647056.
- BENDTSEN, F.; LARSEN, F. S.; OTT, P.; VILSTRUP, H. Cirrhosis of the liver. *Ugeskr Laeger*, v. 176, n. 4, V02130126, fev. 2014. Danish. PMID: 25095867.
- BERTOLANI, C.; MARRA, F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*, v. 15, n. 2, p. 91-101, ago. 2008. DOI: 10.1016/j.pathophys.2008.05.001.
- BLACHIER, M.; LELEU, H.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M.; VALLA, D. C.; ROUDOT-THORAVALL, F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*, v. 58, n. 3, p. 593-608, 2013. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.
- BOSCH, J.; GARCIA-PAGAN, J. C. Prevention of variceal rebleeding. *The Lancet*, v. 361, n. 9361, p. 952-954, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12778-X.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Perícia Médica – II Edição: Doença Hepática: Abordagem Pericial e Isenção de Imposto de Renda. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BURKHARD, P. R. *et al.* Chronic Parkinsonism Associated With Cirrhosis. *Archives of neurology*, v. 60, n. 4, p. 521, 1 abr. 2003. DOI: 10.1001/archneur.60.4.521.
- BUSUTTIL, R. W.; KLINTMALM, G. B. Transplantation of the Liver E-Book. Elsevier Health Sciences, 2015.
- BUTI, M. *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 1, n. 3, p. 196-206, 2015. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8.
- BUTTERWORTH, R. F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*, v. 79, n. S1, p. 17-21, 31 jan. 2019. DOI: 10.1007/s40265-018-1017-0.
- CAMMAROTA, S. *et al.* Burden of compensated and decompensated cirrhosis: real world data from an Italian population-based cohort study. *European review for medical and pharmacological sciences*, vol. 25, n. 13, p. 4490-4498, 2021. DOI: 10.26355/eurrev_202107_26240.
- CASTRO, M. G.; LAMAS, C. C.; CORRÊA, M. C.; CARDOSO, M. P. Epidemiology of liver cirrhosis in Brazil. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, v. 8, n. 3, p. 299-305, 2019. DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5910.
- CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, v. 67, n. 1, p. 328-357, jan. 2018. DOI: 10.1002/hep.29367.

CHARLOTTE, F.; LE NAOUR, G.; BERNHARDT, C.; POYNARD, T.; RATZIU, V.; LIDO Study Group. A comparison of the fibrotic potential of nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Human Pathology*, v. 41, n. 8, p. 1178-1185, ago. 2010. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.10.025. PMID: 20413144.

CHOI, J.; JAMES OU, J.-H. Mechanisms of Liver Injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 290, n. 5, p. G847–G851, maio 2006. DOI: 10.1152/ajpgi.00522.2005.

COSTA, T. S.; FERREIRA, J. M.; COUTO, M. F.; NASCIMENTO, R. S. Hereditary hemochromatosis associated with the development of liver cirrhosis. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 57, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20210017>. Acesso em: 14 jun. 2024.

DILGER, K. *et al.* CYP2E1 activity in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*, v. 27, n. 6, p. 1009–1014, 1 dez. 1997. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80144-4.

DONOHUE, T. M.; TUMA, D. J.; SORRELL, M. F. Acetaldehyde adducts with proteins: Binding of [¹⁴C]acetaldehyde to serum albumin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 220, n. 1, p. 239–246, jan. 1983. DOI: 10.1016/0003-9861(83)90406-x.

DUARTE, G. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, n. spe1, p. e2020834, 2021. DOI: 10.1590/S1679-4974202100016.esp1.

ERIKSSON, J. W. *et al.* Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*, v. 56, supl. 1, p. S37-S38, 2013. DOI: 10.1007/s00125-013-3035-8.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, v. 69, n. 2, p. 406-460, 2018. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.

FARMÁCIA SAÚDE. Baqueteamento digital. Farmácia Saúde. 2024. Disponível em: <<https://farmaciasaude.pt/baqueteamento-digital/>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

FONSECA, J. C. F. DA. Histórico das hepatites virais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 3, p. 322–330, maio 2010.

GARCIA-COMPEAN, D. *et al.* Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 15, n. 3, p. 280–288, 21 jan. 2009. DOI: 10.3748/wjg.15.280.

GARCIA-TSAO, G.; SANYAL, A. J.; GRACE, N. D.; CAREY, W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, v. 46, n. 3, p. 922-938, 2007. DOI: 10.1002/hep.21907.

HIGASHI, T.; FRIEDMAN, S. L.; HOSHIDA, Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 121, p. 27–42, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.

HUSSAIN, A. Sonographic evaluation of liver cirrhosis: causes and pathophysiology. *Advances in Research in Gastroenterology & Hepatology*, v. 8, n. 3, p. 42-49, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.19080/ARGH.2017.08.555737>. Acesso em: 17 jun. 2024.

HUANG, D. Q. *et al.* Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 1, 18 out. 2022. DOI: 10.1038/s41575-022-00688-6.

IWAKIRI, Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clinics in liver disease*, v. 18, n. 2, p. 281-291, 2014. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.001.

JR, T. M. D. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World Journal of Gastroenterology*, v. 13, n. 37, p. 4974, 2007. DOI: 10.3748/wjg.v13.i37.4974.

LI, Hongyu *et al.* Impact of spider nevus and subcutaneous collateral vessel of chest/abdominal wall on outcomes of liver cirrhosis. *Archives of medical science : AMS*, v. 15, n. 2, p. 434-448, 2019. DOI: 10.5114/aoms.2018.74788.

LI, J. *et al.* HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: a new pathway in liver fibrosis. *Clinical Science*, v. 132, n. 15, p. 1645-1667, 14 ago. 2018. DOI: 10.1042/CS20180177.

LI, W.; CHANG, N.; LI, L. Heterogeneity and Function of Kupffer Cells in Liver Injury. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 27 jun. 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940867.

LINDOR, K. D. *et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*, v. 39, n. 3, p. 770-778, 2004. DOI: 10.1002/hep.20092.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 44, n. 4, p. 717-734, dez. 2015. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.003.

LURIE, Y. *et al.* Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*, v. 21, n. 41, p. 11567-11583, nov. 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.

MACKOWIAK, B.; FU, Y.; MACCIONI, L.; GAO, B. Alcohol-associated liver disease. *Journal of Clinical Investigation*, v. 134, n. 3, e176345, 1 fev. 2024. DOI: 10.1172/JCI176345.

MATHURIN, P.; LUCEY, M. R. Management of alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*, v. 56, n. 1, p. S39-S45, 2012. DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60005-1.

MEDICINATUAL. Doença Hepática Alcoólica. *MedicinAtual*. 2024. Disponível em: <<https://www.medicinatual.com.br/doenca-hepatica-alcoolica>>. Acesso em: 16 jun. 2024.

MILICH, D.; LIANG, T. J. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, v. 38, n. 5, p. 1075-1086, 2003. DOI: 10.1053/jhep.2003.50453.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2020. 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em: 17 jun. 2024.

MITTAL, V. V.; SHARMA, B. C.; SHARMA, P.; SARIN, S. K. Management of acute hepatic encephalopathy: Lactulose versus lactitol. *Journal of Hepatology*, v. 55, n. 2, p. 437-443, 2011. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.011.

MOON, A. M.; SINGAL, A. G.; TAPPER, E. B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, n. 12, p. 2650-2666, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.

MORAN, A. M.; LÓPEZ-SÁNCHEZ, R.; MILKE-GARCÍA, M. P.; RODRÍGUEZ-LEAL, G. Encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Pathophysiology and treatment. *Journal of Hepatology*, v. 74, n. 4, p. 963-977, 2021. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.037.

MUSSO, G.; CASSADER, M.; ROSINA, F.; GAMBINO, R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, v. 61, n. 8, p. 1843-1855, 2018. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4.

NETO, R. A. B. Encefalopatia Hepática. *MedicinaNET*. 2017. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7030/encefalopatia_hepatica.htm>. Acesso em: 16 jun. 2024.

NETO, R. A. B. Hipertrofia de parótidas em cirrose por álcool. *MedicinaNET*. 2014. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/5676/hipertrofia_de_parotidas_em_cirrose_por_alcool.htm>. Acesso em: 16 jun. 2024.

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 385, n. 9972, p. 956-965, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.

NI, Y. *et al.* Pathological process of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, v. 23, n. 43, p. 7666-7677, 21 nov. 2017. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7666.

OLIVEIRA, M. C.; CASSAL, A.; PIZARRO, C. B. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada e prevalência de hipogonadismo central em homens e mulheres com cirrose hepática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [S.l.], v. 47, n. 5, p. 593–600, out. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000500014>. Acesso em: 12 jun. 2024.

OPAS. O que é Cirrose Hepática, Biliar, Pós-Necrótica, Sintomas e Mais. 2018. Disponível em: <https://opas.org.br/o-que-e-cirrose-hepatica-biliar-pos-necrotica-sintomas-e-mais/>. Acesso em: 16 jun. 2024.

OPTN. Understanding MELD for Liver Transplantation. UChicago Medicine, 2022.

OSNA, N. A.; DONOHUE, T. M.; KHARBANDA, K. K. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Research : Current Reviews*, v. 38, n. 2, p. 147–161, 2017. DOI: 10.35946/arcr.v38.2.01.

PATEL, J.; SIGMUND, E. E.; RUSINEK, H.; OEI, M.; BABB, J. S.; TAOULI, B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 31, n. 3, p. 589-600, mar. 2010. DOI: 10.1002/jmri.22081. PMID: 20187201; PMCID: PMC5207803.

PEIXOTO, Ana Rita Peixoto da Silva. Doença de Dupuytren e alcoolismo: um estudo de prevalência. 2014.

PÉREZ-AYUSO, R. M. *et al.* Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices. *Annals of Hepatology*, v. 9, n. 1, p. 15-22, jan./mar. 2010. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31674-6.

ROEHLEN, N.; CROUCHET, E.; BAUMERT, T. F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, v. 9, n. 4, 3 abr. 2020. DOI: 10.3390/cells9040875.

RUNYON, B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*, v. 49, n. 6, p. 2087-2107, 2009. DOI: 10.1002/hep.22853.

SANAR CURSOS. “Cabeça de medusa”. Facebook. 2021. Disponível em: <https://www.facebook.com/photo.php?fbid=2812002162389853&id=1523019004621515&set=a.1530215883901827>. Acesso em: 16 jun. 2024.

SANYAL, A. J. *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 18, p. 1675-1685, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.

SARVAZYAN, A. *et al.* An overview of elastography - an emerging branch of medical imaging. *Curr Med Imaging Rev*, v. 7, n. 4, p. 255-282, nov. 2011. DOI: 10.2174/157340511798038684.

SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838-851, 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

SELL, S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology*, v. 33, n. 3, p. 738–750, mar. 2001. DOI: 10.1053/jhep.2001.21900.

SEPANLOU *et al.* The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, n. 3, p. 245-266, 2020. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.

SHARMA, B.; JOHN, S. Cirrose hepática. [Atualizado em 31 de outubro de 2022]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

SHARMA, S.; KHALILI, K.; NGUYEN, G. C. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 45, p. 16820-30, 7 dez. 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16820. PMID: 25492996; PMCID: PMC4258552.

SHER, L. S.; MARRERO, J. A. Liver Transplantation: Clinical Assessment and Management. Springer, 2020.

- SIDHU, S. S. *et al.* Rifaximin and lactulose for hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, v. 65, n. 5, p. 1025-1031, 2016. DOI: 10.1111/liv.12921.
- SINGAL, A. K.; BATALLER, R.; AHN, J.; KAMATH, P. S.; SHAH, V. H. ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, v. 113, n. 2, p. 175-194, 2018. DOI: 10.1038/ajg.2017.469.
- SMITH, A.; BAUMGARTNER, K.; BOSITIS, C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, v. 100, n. 12, p. 759-770, 15 dez. 2019. PMID: 31845776.
- SOUB, J. J.; JOHNSTON, D. E.; WEBSTER, K. E. Portal hypertension: Diagnosis and treatment. *Clinical Liver Disease*, v. 15, n. 2, p. 353-369, 2011. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00691.x.
- SOUSA, Islâne Da Silva *et al.* Etiologia e fisiopatologia do hipocratismo digital: uma manifestação de doenças graves. In: *Anais do I Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde - CONBRACIS*, Campina Grande: Realize Editora, 2016. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/19181>. Acesso em: 16 jun. 2024.
- SOUSA, L. F. DE O. *et al.* Hepatitis mortality in Brazil and regions, 2001–2020: temporal trend and spatial analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, p. e230029, 2023. DOI: 10.1590/1980-549720230029.
- TANDON, Puneeta *et al.* Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, vol. 75, Suppl 1, S147-S162, 2021. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.025.
- TANG, C.-M. Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 20, p. 6262, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6262.
- TAPPER, E. B.; PARIKH, N. D. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*, v. 329, n. 18, p. 1589–1602, 9 maio 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.5997.
- TERRAULT, N. A. *et al.* American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, v. 63, n. 1, p. 261-283, jan. 2016. DOI: 10.1002/hep.28156.
- THE FRENCH METAVIR COOPERATIVE STUDY GROUP. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 20, n. 1, p. 15-20, jul. 1994. PMID: 8020885.
- THUENER, J. Hepatitis A and B infections. Primary care, v. 44, n. 4, p. 621–629, 2017. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.005.
- TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. The liver. *Current Biology*, v. 27, n. 21, p. R1147–R1151, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- TUMA, D. J. *et al.* Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long-term ethanol administration. *Hepatology*, v. 23, n. 4, p. 872–880, abr. 1996. DOI: 10.1002/hep.510230431.
- VAIRAPPAN, B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology*, v. 7, n. 3, p. 443, 2015. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443.
- VILSTRUP, H. *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL. *Journal of Hepatology*, v. 61, n. 3, p. 642-659, 2014. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
- WANG, Y. *et al.* Carga global da cirrose hepática 1990-2019 e previsão de 20 anos: resultados do estudo global de carga de doença 2019. *Anais de Medicina*, v. 56, n. 1, 2024. DOI: 10.1080/07853890.2024.2328521.
- WELLS, P. N.; LIANG, H. D. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface*, v. 8, n. 64, p. 1521-1549, 2011. DOI: 10.1098/rsif.2011.0054.
- WILLIAMS, E. J.; IREDALE, J. P. Liver cirrhosis. *Postgraduate Medical Journal*, v. 74, n. 870, p. 193–202, 1 abr. 1998. DOI: 10.1136/pgmj.74.870.193.

WONG, V. W. *et al.* Non-invasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, n. 1, p. 1-18, 2021. DOI: 10.1038/s41575-018-0014-9.

WONG, V. W.-S. *et al.* Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 1, n. 1, p. 56–67, set. 2016. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30011-5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. 2019. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 27 jun. 2024.

XIA, J. *et al.* Hepatocyte Growth Factor Attenuates Liver Fibrosis Induced by Bile Duct Ligation. *American Journal of Pathology*, v. 168, n. 5, p. 1500–1512, 1 maio 2006. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050747.

ZACCHERINI, G.; TUFONI, M.; IANNONE, G.; CARACENI, P. Management of Ascites in Patients with Cirrhosis: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 22, p. 5226, 10 nov. 2021. DOI: 10.3390/jcm10225226. PMID: 34830508.

ZHOU, W.-C. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 23, p. 7312, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7312.



Capítulo 8

CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA DOS PRINCIPAIS ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS

LUCAS GREGÓRIO BATISTA¹

MAÍSA GOMES DE LIMA¹

ANTÔNIO WEDSON VELOSO DE BRITO¹

ARIANE HELEN DE PAIVA ALVES¹

MARIA LETÍCIA MEDEIROS MARINHO¹

LARA LUCENA DE LUNA¹

SAMUEL MOTA BEZERRA¹

MARIA DO SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS²

JORGE ANDRE CARTAXO PEIXOTO²

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 Gástrico; Estômago; Oncologia.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.8

INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico (CG), ou Câncer de Estômago (CE), atualmente é considerado uma causa impactante nas taxas de incidências neoplásicas e de óbitos pelo mundo, haja vista que em 2020 foi responsável por 1,1 milhão de novos casos e 769 mil mortes, sendo mais insidioso em países emergentes e na população masculina. No Brasil, essa realidade também é alarmante, visto que de acordo o Instituto Nacional do Câncer estima-se uma taxa de incidência de 9,94 casos para 100 mil habitantes no triênio 2023-2025 (INCA, 2023).

O desenvolvimento dessa patologia é multifatorial e está associado a fatores hereditários, a hábitos de vida não saudáveis, como ingestão, em excesso, de alimentos com sal, ao alcoolismo e ao tabagismo. Entretanto, a sua principal causa está atrelada à infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* no corpo gástrico (Machlowska *et al.*, 2020). Esse agente infeccioso tem a capacidade de promover um aumento da produção de ácido clorídrico, ocasionando lesões na mucosa gástrica e produzindo uma inflamação crônica. Ademais a *H. pylori* propicia o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), gerando um estresse oxidativo no DNA da mucosa o que pode desencadear uma cascata de transformação do epitélio gástrico normal em atrófico, metaplásico, displásico e, por fim, neoplásico (JING SHI *et al.*, 2014).

Nessa perspectiva, o CG pode ser definido como um crescimento desordenado de células cancerosas multifacetadas que substituem o tecido funcional do trato gástrico por tecido disforme heterogêneo (ZHANG *et al.*, 2024).

Essa neoplasia gástrica se subdivide em vários tipos histológicos (adenocarcinoma, linfoma e sarcoma), sendo o adenocarcinoma responsável por 95% dos casos. Ademais pode ser caracterizada quanto a sua localização se de-

envolvendo no antro, no piloro, na cárdia ou no fundo gástrico, quanto ao seu aspecto microscópico (Tipo difuso e Tipo intestinal de Lauren), e macroscópico (Tipos I, II, III, IV de Borrmann) (MILTON *et al.*, 2019).

A abordagem diagnóstica do Câncer Gástrico é feita principalmente por meio da Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com retirada de amostra do tecido para realização de biópsia. Alguns outros métodos diagnósticos podem ser utilizados para estadiamento e acompanhamento do tratamento da patologia, como Tomografia Computadorizada (TC), Ecoendoscopia e Laparoscopia (TODESCATTO *et al.*, 2017).

Para o tratamento a cirurgia se constitui o principal meio para cura do Câncer Gástrico, utilizando de quimioterapia e radioterapia como adjuvantes. É imprescindível o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar e o conhecimento pelo paciente dos principais fatores de risco, possibilitando assim que possa evitá-los e cuidar da sua saúde gástrica (BESAGIO *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi analisar as principais características patológicas e clínicas do Câncer Gástrico por meio da literatura científica, apresentando os principais achados sobre a patologia. Como também possibilitar um entendimento ampliado sobre epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção do Câncer de Estômago.

MÉTODO

Esta revisão integrativa foi composta por meio de uma busca nas bases de dados de livre acesso: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), portal de busca (PubMed) da base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, Portal de Periódicos CAPES e Scientific Electronic Library Online (SciELO), no período atemporal. Ademais, no intuito de

contextualizar melhor o tema central deste estudo, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores presentes no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Neoplasias Gástricas", "Estômago" e "Oncologia". Para a interseção das palavras, adotou-se os operadores lógicos "AND" e "OR". Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português; (b) artigos disponíveis gratuitamente na íntegra; (c) artigos que abordavam a temática central deste trabalho. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não tratavam do tema norteador de estudo da pesquisa.

Os artigos que se encaixavam nos critérios de inclusão foram compilados em uma planilha de dados por meio do *software Microsoft Office Word*, no qual se realizou uma análise das informações desses trabalhos. Os resultados obtidos dessa análise foram explanados de forma dissertativa correlacionando com a literatura científica existente acerca do Câncer Gástrico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia:

O impacto do câncer no mundo, em 2022, baseado nas estimativas do *Global Cancer Observatory* (Globocan, 2022), elaboradas pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), aponta que ocorreram 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de mortes por câncer. O câncer de estômago, apesar de seus declínios globais nas últimas décadas, continua responsável por mais de 968.000 (4,9%) novos casos e quase 660.000 (6,8%) mortes, classificando a doença como a quinta em termos de incidência

e mortalidade em todo o mundo. As taxas de incidência são mais altas na Ásia e na América Latina (BRAY *et al.*, 2024).

No Brasil, estimativas para o triênio de 2023 a 2025 apontam que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer, desses, 21 mil (3,1%) serão de estômago, correspondendo ao risco estimado de 9,94 casos por 100 mil habitantes. Essa malignidade ocupa a quinta posição entre os tipos de câncer mais frequentes, refletindo uma tendência global. As taxas de incidência mais elevadas são observadas na região Sul, e nas regiões com menor IDH, como Nordeste e Norte, é o segundo ou terceiro tipo mais frequente (INCA, 2022).

Estimativas do Globocan (2022) indicaram 627 mil casos novos em homens, sendo o quarto mais frequente, com risco estimado de 12,8 casos a cada 100 mil. Para as mulheres, foram 341 mil, com risco estimado de 6,0 casos a cada 100 mil (Globocan, 2022). Em contrapartida, nas estatísticas brasileiras, é o quarto mais comum em homens, com 13 mil novos casos (12,63/100.000) e o sexto mais comum em mulheres, com 8 mil casos (7,36/100.000) (INCA, 2022). No contexto brasileiro, semelhante ao restante do mundo, existem diferenças na distribuição sexual, visto que os homens possuem praticamente duas vezes mais chances de apresentar a doença do que as mulheres.

Em termos de mortalidade no território nacional, em 2020 ocorreram 13.850 óbitos por câncer de estômago, correspondendo a 6,54 mortes a cada 100 mil brasileiros. Entre os homens, foram 8.772 óbitos, equivalente a 8,47 mortes a cada 100 mil homens (INCA, 2022). Já entre as mulheres, aconteceram 5.078 óbitos, o equivalente a 4,69 mortes a cada 100 mil mulheres. Nesse sentido, segue-se a mesma tendência mundial, pois a mortalidade em homens é de 8,6 por 1000 mil e em mulheres é de 3,9 por 100 mil (GLOBOCAN, 2022).

Um estudo relatou que, de 2015 a 2019, 1,8% dos casos ocorreram em indivíduos menores de 34 anos, 38,6% ocorreram em adultos entre 35 e 64 anos e 59,6% ocorreram em idosos com mais de 65 anos. Com uma idade mediana no diagnóstico de 68 anos, o que indica que o risco de GC aumenta com o envelhecimento (Yang *et al.*, 2023). No entanto, na maioria dos países, a incidência de câncer gástrico vem diminuindo entre indivíduos com 40 anos ou mais e aumentando em populações com menos de 40 anos (WONG *et al.*, 2021).

O adenocarcinoma representa 95% dos cânceres de estômago, esse tipo é subdividido em câncer de cárdia e não cárdia com base em seu local anatômico, sendo o último o mais comum (RAWLA *et al.*, 2019).

Os principais agentes oncogênicos responsáveis pelo câncer gástrico são evitáveis ou tratáveis. A infecção crônica por *H. pylori* é a principal causa confirmada, podendo estar relacionada a aproximadamente 90% dos casos. Essa bactéria é classificada como carcinógeno de classe I pela Organização Mundial da Saúde e a prevalência de infecção, em adultos, excede 50% da população humana, com variações regionais globalmente. Outros fatores de risco envolvidos são o consumo de álcool, tabagismo, maior ingestão de sal, alimentos ultraprocessados, obesidade e baixo consumo de frutas e vegetais (YANG *et al.*, 2023).

A sobrevida melhorou devido aos avanços nas estratégias diagnósticas e terapêuticas, especialmente com a detecção precoce de programas nacionais de triagem usando métodos endoscópicos e/ou radiológicos. A taxa de sobrevida em 5 anos para o câncer gástrico é de 31% nos Estados Unidos e 26% na Europa. A expectativa de vida é altamente variável com base no estágio, diante disso, essas taxas refletem o fato de que a maioria dos casos diag-

nosticados são metastáticos (RAWLA *et al.*, 2019).

A incidência e mortalidade do Câncer Gástrico tende a aumentar com o avançar da idade, principalmente após os 45 anos (Ruas *et al.*, 2024). Nesse contexto, torna-se mais rara a manifestação do câncer em pacientes mais jovens, demonstrando ser uma doença mais prevalente em idosos e em pacientes do sexo masculino, como visualizado nos dados do Instituto Nacional de Câncer - INCA (2023).

Estima-se a sobrevida média do Câncer Gástrico para 5 anos em 70%, assim isso significa que as pessoas portadoras de Câncer de Gástrico possuem, em média, 70% de probabilidade de estarem vivas em 5 anos após o diagnóstico, comparando com as pessoas que não possuem a patologia (ONCOGUIA, 2020).

É imprescindível que a população tome conhecimento dos fatores de risco e que possam evitá-los para assim reduzir as probabilidades de desenvolvimento do Câncer Gástrico. Por ações como manter uma alimentação saudável evitando industrializados e alimentos ricos em sódio, prática de atividade física, não fumar ou consumir bebidas alcoólicas (LEE & CESÁRIO, 2019).

Etiopatogenia:

O câncer gástrico apresenta uma etiopatogenia complexa e multifatorial. Existem diversos tipos de neoplasias gástricas. Entre essas, os adenocarcinomas são os mais prevalentes, representando aproximadamente 90 a 95% dos casos. Outros tipos menos frequentes incluem linfomas, especialmente do tipo MALT (Tecido Linfóide Associado à Mucosa), e mais raramente, sarcomas e leiomiossarcomas (INCA, 2023).

Os adenocarcinomas gástricos são classificados em dois tipos principais, com base na localização anatômica: tumores proximais, loca-

lizados na cárdia do estômago, e tumores distais, situados fora dessa região. Além disso, segundo a classificação de Laurén, os adenocarcinomas podem ser divididos em três tipos: intestinal (bem diferenciado), difuso (indiferenciado) e misto ou não classificável (NCI, 2023).

Os tumores distais estão frequentemente associados à infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), uma bactéria gram-negativa que foi classificada como um carcinógeno classe I para o desenvolvimento de câncer gástrico pela Organização Mundial da Saúde desde 1994. Estudos indicam que a ação carcinogênica do *H. pylori* se deve ao fato de ser a principal causa de gastrite. A inflamação da mucosa gástrica gera atrofia oxíntica, essencial para o surgimento do câncer gástrico; essa atrofia resulta em hiperacidez gástrica, que tem a função de exterminar microorganismos ingeridos, possibilitando o surgimento de infecções secundárias oportunistas que contribuem para a carcinogênese gástrica (WALDUM; FOSSMARK, 2018).

Os tumores proximais estão mais relacionados à doença do refluxo gastroesofágico e não apresentam associação com a infecção por *H. pylori*. O alcoolismo e o tabagismo são considerados fatores de risco significativos para o câncer da cárdia gástrica em países desenvolvidos (LIU *et al.*, 2022).

A correlação entre fatores dietéticos e o risco de desenvolvimento de câncer gástrico tem sido amplamente estudada. Frutas e vegetais atuam como protetores contra o desenvolvimento do câncer gástrico, enquanto carnes grelhadas, alimentos conservados em sal e alimentos defumados provavelmente aumentam a progressão da doença. Os carcinógenos alimentares podem interagir com as células epiteliais gástricas e provocar alterações genéticas e na expressão dos genes (SONG *et al.*, 2022).

Por fim, a história familiar de câncer gástrico também é um fator de risco importante. Embora a maioria dos cânceres gástricos sejam esporádicos, cerca de 10% apresentam uma agregação familiar. O câncer gástrico difuso hereditário é o câncer familiar mais reconhecido, causado por alterações no gene da caderina 1 (CDH1). O risco de carcinoma gástrico em pacientes com histórico familiar é aproximadamente três vezes maior do que em indivíduos sem esse histórico. Entretanto, os fatores ambientais ainda têm um papel de extrema importância tanto na prevenção quanto no aumento da probabilidade de desenvolver a doença (MACHLOWSKA *et al.*, 2020).

Manifestações clínicas:

O Câncer Gástrico (CG) é uma alteração biológica que apresenta um atraso temporal entre o seu crescimento e o surgimento das manifestações clínicas da doença, o que dificulta seu diagnóstico (Warsinggih *et al.*, 2022), que frequentemente ocorre apenas em estágios mais avançados da doença ou mesmo em fase metastática (INCA, 2022).

Os sintomas mais precoces do câncer de estômago são vagos e inespecíficos, comumente presentes em alterações pépticas benignas (Warsinggih *et al.*, 2022). Esses sintomas podem incluir inapetência, dores abdominais vagas, pirose, plenitude precoce, náusea e vômitos (American Cancer Society, 2024). A perda acentuada de peso é um alerta importante e é o sintoma mais prevalente entre os pacientes com Câncer gástrico. A dor abdominal é o segundo sintoma mais comum e é normalmente caracterizada como uma dor epigástrica vaga, sem irradiação, sem melhora mediante alimentação (Besagio *et al.*, 2021). Além disso, os pacientes podem apresentar sangramento oculto e em menor parte dos casos, melena ou hematoquesia

(INCA, 2022), sendo esses dois últimos considerados sinais de doença avançada (NCI, 2023).

O exame físico nas fases iniciais da doença pode apresentar-se sem alterações, porém, em estágios mais avançados o paciente pode apresentar-se caquético e em alguns casos uma massa abdominal pode ser palpada em região epigástrica. Além disso, o paciente pode apresentar-se hipocorado, devido a anemia por perda oculta de sangue (SOUZA, 2019).

Alguns outros sinais ao exame físico podem indicar estágios mais avançados do câncer, como linfadenomegalia supraclavicular esquerda, conhecido como nódulo de Virchow indicando metástase linfonodal. Ademais, a presença de hepatomegalia, icterícia e ascite podem ser indicativos de metástase hepática. Ainda, achados como nódulo periumbilical (nódulo de Irish) ou massa ovariana palpável (tumor de Krukenberg), podem indicar carcinomatose peritoneal (BESAGIO *et al.*, 2021; INCA, 2022).

A ausência de sinais e sintomas explícitos e característicos no início da doença é um fator importante a ser considerado pelos profissionais da saúde e pela população em geral, uma vez que 73,5% dos pacientes atrasam a procura pelo serviço de saúde por não associarem os sintomas à doença grave. Nesse sentido, conhecer o histórico familiar e realizar acompanhamento preventivos pode reduzir significativamente a busca e início do tratamento (VALLE; TURRINI; POVEDA, 2017).

Diagnóstico:

O diagnóstico do câncer gástrico (CG) é essencial para o prognóstico e tratamento da doença. Dessa maneira, alinhado com a suspeita clínica, o padrão ouro para o diagnóstico do CG é a Endoscopia Digestiva Alta, exceto quando há evidências endoscópicas de que é uma lesão cancerosa invasiva. Tal exame deve possuir, obrigatoriamente, no laudo o local - ou locais -

da lesão, tamanho, extensão, infiltração, distância da transição esofagogástrica e do piloro, além do local onde a biópsia foi realizada (MASCHLOWSKA, 2020).

A Endoscopia Digestiva Alta permite graduar a invasão cancerosa na parede gástrica, como pode ser observado na **Figura 8.1**, e a pesquisa de metástase nos linfonodos adjacentes. Por outro lado, em casos de alta suspeita de malignidade após repetidas exames endoscópicos negativos, deve-se optar pela ressecção endoscópica ou cirúrgica (MARQUES LINS *et al.*, 2024).

Figura 8.1 Lesão gástrica com características de neoplasia inicial



Legenda: Imagem de uma Endoscopia Digestiva Alta (EDA) mostrando uma lesão no estômago com características de neoplasia.

Fonte: Silva Ikoma (2017).

O estadiamento tumoral, observado na **Tabela 8.1**, deve ser realizado após o resultado do exame histopatológico, isto possui como técnica principal a tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve (RUAS *et al.*, 2024).

Outros exames diagnósticos, como tomografia de pósitrons (PET-CT), ressonância nuclear magnética e laparoscopia diagnóstica devem ser utilizados em casos específicos, tumores bem diferenciados, por exemplo (Barchi, 2020). Apesar do declínio na incidência dessa patologia, continua sendo um dos tipos de câncer mais prevalentes e mais letais, o que exige, por sua vez, a necessidade de um diagnóstico precoce (MASCHLOWSKA, 2020).

Tabela 8.1 Estadiamento Final (TNM 8ª Edição)

	N0	N1	N2	N3a	N3b
T1	IA	IB	IIA	IIB	IIIB
T2	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T3a	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4b	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC

Legenda: Classificação que leva em consideração o Tumor Primário (T), Linfonodos Regionais (L) e Metástase Distante (M) para estadiamento do tumor.
Fonte: Barchi(2020).

Tratamento

O tratamento do câncer de estômago é personalizado com base na localização, tamanho e estágio do tumor, frequentemente envolvendo uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia conforme necessário para cada paciente (RIBEIRO *et al.*, 2023).

Segundo as diretrizes da Associação Brasileira de Câncer Gástrico (Barchi *et al.*, 2020), a abordagem multimodal tem desempenhado um papel crucial nos avanços do tratamento, contribuindo para melhorias significativas na sobrevida global, controle da doença e qualidade de vida. Essas estratégias incluem a aplicação de terapias como quimioterapia neoadjuvante, perioperatória e adjuvante, juntamente com radioterapia e imunoterapia, integradas ao tratamento cirúrgico para otimizar os resultados terapêuticos (BARCHI *et al.*, 2021).

Machlowska *et al.* (2020) destacaram que a cirurgia é mais eficaz nos estágios iniciais, quando o tumor é mais responsivo à quimioterapia. Nos últimos anos, avanços como a ressecção endoscópica e técnicas minimamente invasivas têm revolucionado as abordagens no tratamento do câncer gástrico. Segundo Barchi *et al.* (2021), o progresso na cirurgia nesta última década é inquestionável, com a adoção crescente da cirurgia laparoscópica e o uso de

tecnologias como a plataforma robótica. Melhorias como a reintrodução precoce da alimentação oral, procedimentos mais agressivos como ressecções multiviscerais e linfadenectomias ampliadas, e uma redução significativa nas complicações pós-operatórias são exemplos claros desses avanços.

Apesar de a cirurgia ser reconhecida como a principal abordagem curativa no tratamento do câncer gástrico, a incorporação de quimioterapia pré (neoadjuvante), pós (adjuvante) ou perioperatória tem demonstrado benefícios adicionais significativos em termos de sobrevivência (Sexton *et al.*, 2020). A quimioterapia é destacada como uma modalidade crucial para reduzir a probabilidade de crescimento descontrolado das células cancerígenas, utilizando terapias com drogas isoladas ou combinadas, visando impedir a progressão da doença ou alcançar a cura (ISOTON; SCOTTI; ZANOTTI, 2020).

A radioterapia é outra técnica essencial no tratamento do câncer gástrico, utilizando feixes de radiação de alta energia para destruir células cancerígenas. Geralmente combinada com quimioterapia antes da cirurgia (quimiorradiação), visa reduzir o tamanho do tumor e facilitar sua remoção. Após a cirurgia, a radioterapia junto com quimioterapia é aplicada para eliminar células cancerosas remanescentes, reduzindo o risco de recorrência. Quando a cirurgia não é viável, a radioterapia é utilizada para controlar o crescimento do câncer e aliviar sintomas como dor, sangramento e dificuldades alimentares (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2024).

Avanços emergentes na imunoterapia, apresenta-se como uma estratégia promissora no tratamento de diversos tipos de câncer, utilizando medicamentos para potencializar o sistema imunológico na identificação e destruição das células cancerígenas de maneira mais eficaz (Seeneevassen *et al.*, 2021). Inibidores como

Nivolumabe (Opdivo) e Pembrolizumabe (Keytruda) são exemplos de medicamentos que visam a proteína PD-1 nas células T do sistema imunológico. Essa proteína normalmente impede que as células T ataquem outras células do corpo. Ao bloquear o PD-1, esses medicamentos intensificam a resposta imunológica contra as células cancerígenas, o que pode resultar na redução dos tumores ou no retardo do seu crescimento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2024).

Prevenção:

A prevenção para o Câncer de Estômago consiste principalmente em evitar os fatores de risco para o desenvolvimento da patologia, como controlar o peso (sobrepeso e obesidade), consumir menos alimentos ricos em sal e não realizar o consumo de álcool e tabaco (BRASIL, 2022).

Entende-se que o Câncer Gástrico é multifatorial e desse modo fatores ambientais como genéticos contribuem para a ocorrência da doença. Medidas como conscientizar os indivíduos sobre os fatores de risco e incentivar a adoção de um estilo de vida saudável é o primeiro passo para reduzir a probabilidade de manifestação da doença, como também manter a integridade da saúde gástrica (RIBEIRO *et al.* 2023).

Outro ponto central na prevenção do Câncer de Estômago se constitui no diagnóstico e tratamento precoce da infecção por *Helicobacter pylori*, classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um agente cancerígeno. Mesmo que a infecção por *H. pylori* não evolua para Câncer Gástrico em todos os pacientes, é imprescindível que seja feito um tratamento

adequado a fim de evitar o desenvolvimento da doença (SOUSA *et al.*, 2021).

Algumas moléculas como as vitaminas C e E contribuem protegendo a mucosa gástrica por conta de suas funções antioxidantes e quando obtidas em quantidades apropriadas podem retardar o aparecimento do Câncer Gástrico. Também se atribui como papel da vitamina C a neutralização dos radicais livres, substâncias essas potencialmente carcinogênicas (Anjos *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

O CG é uma patologia de origem multifatorial com manifestações clínicas variáveis e associada, sobretudo, à presença de um agente infeccioso (*H. pilory*) e aos hábitos de vida. Disto isto, apesar da diminuição dos casos globais de neoplasias gástricas, essa patologia continua sendo responsável por milhões de óbitos todos os anos, haja vista que grande parcela só descobre a doença nos estágio médios ou avançados.

Portanto, faz-se indispensável a adesão de condutas multidisciplinares no intuito de prevenir novos casos a partir da conscientização da população no que diz respeito à adoção de hábitos de vida saudáveis (higiene, alimentação e social). Somado a isso, faz-se necessário repensar a necessidade de novas diretrizes institucionais a fim de identificar de forma precoce o CG, com o fito de aumentar a sobrevida desses pacientes. Ademais, é fundamental uma maior incentivo aos centros de pesquisa a fim de potencializar a eficiência dos métodos diagnósticos e do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Stomach cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer.html>>. Acesso em: 21 jun. 2024.

ANJOS, C. S. S. *et al.* Prevenção e Tratamento Nutricional em Pacientes com Neoplasia Gástrica. São Paulo, 2021. 29 p Trabalho de Conclusão de Curso (Nutrição e Dietética) - Escola Técnica Estadual, São Paulo, 2021. Disponível em: https://ric.cps.sp.gov.br/bitstream/123456789/6404/1/nut_2021_2_cauanysantana_prevencaoetratamento.pdf. Acesso em: 22 jun. 2024.

BARCHI, L. C. *et al.*. BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 1): AN UPDATE ON DIAGNOSIS, STAGING, ENDOSCOPIC TREATMENT AND FOLLOW-UP. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), v. 33, n. 3, p. e1535, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-672020200003e1535>. Acesso em: 22 jun. 2024.

BARCHI, L. C., RAMOS, M. F. K. P., DIAS, A. R., FORONES, N. M., CARVALHO, M. P. de., CASTRO, O. A. P., KASSAB, P., COSTA-JÚNIOR, W. L. da., WESTON, A. C., ZILBERSTEIN, B., & .. (2021). BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 2): UPDATE ON TREATMENT. ABCD. Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva (são Paulo), 34(1), e1563. <https://doi.org/10.1590/0102-672020210001e1563>. Acesso em: 21 jun. 2024.

BESAGIO, B. P. *et al.* Câncer gástrico: Revisão de literatura / Gastric Cancer: A Literature Review. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 4, p. 16439–16450, 5 ago. 2021. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-160>. Acesso em: 22 jun. 2024.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2024.

BRAY, F., *et al.*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: Cancer Journal for Clinicians, Hoboken, 74(3): 229-263, 2024. DOI: 10.3322/caac.21834. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>. Acesso em: 21 jun. 2024.

DAMASIO, A. *et al.* Câncer Gástrico Gastric Cancer. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883263/ca-gastrico-finalb_rev.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2024.

Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterologia Helicobacter pylori Maio de 2021. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-portuguese-2021.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2024.

Genetics of Gastric Cancer (PDQ®) - NCI. Disponível em:<<https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/gastric-genetics-pdq>>. Acesso em: 26 jun. 2024.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Tipos de Câncer: Câncer de Estômago. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Isoton, G. A., Scotti, C. S.; Zanotti, J. (2020). Avaliação do Estado Nutricional e Capacidade Funcional de Pacientes Oncológicos em Quimioterapia de Caxias do Sul – RS. Revista Brasileira de Cancerologia, 66(2):e-02377. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1095570>. Acesso em: 22 jun. 2024.

LEE, O. P.; CESARIO, F. C. Relação entre escolhas alimentares e o desenvolvimento de câncer gástrico: uma revisão sistemática / Relationship between food choices and the development of gastric cancer: a systematic review. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 2640–2656, 2019. <https://doi.org/10.34119/bjhrv2n4-036>. Acesso em: 26 jun. 2024.

LIU, S.-J. *et al.* Diet and gastric cancer risk: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of prospective cohort studies. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, v. 148, n. 8, p. 1855–1868, 13 jun. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04005-1>. Acesso em: 26 jun. 2024.

MACHLOWSKA, J. *et al.* Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jun 4;21(11):4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>. Acesso em: 21 jun. 2024.

MARQUES LINS, M. S.; ARRUDA PEREIRA VIEIRA, M.; MENDONÇA RAPHAEL BRAZ, J. P.; ROCHA PINON TEIXEIRA DE ARAÚJO, G.; AVILA GOMES, C.; ANDRADE PEREIRA PORTO, J.; TORRES AVELINO, R.; OSSANI, A.; BARBOSA HOLANDA, H.; LACAVA LETUIVINSKI SANTOS, J.; QUEIROZ DE MAGALHÃES, L.; AUGUSTO CAVALCANTI BRAZ, R. Câncer gástrico: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 2224–2233, 2024. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p2224-2233>. Acesso em: 28 jun. 2024.

MILTON, J., *et al.* *Gastroenterologia e Hepatologia: sinais e sintomas diagnóstico tratamento*. 2ª Ed. Brasil.: UFC, 2019.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Symptoms of Stomach Cancer, 2023. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/stomach/symptoms>. Acesso em: 21 jun. 2024.

ONCOGUIA. Taxa de Sobrevida para Câncer de Estômago. 01 Set. 2020. Acesso em: 15 Jun. 2024. Disponível em: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/taxa-de-sobrevida-para-cancer-de-estomago/5612/274/>. Acesso em: 22 jun. 2024.

RAWLA, P., *et al.* Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019; 14(1):26-38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>. Acesso em: 27 jun. 2024.

RIBEIRO, W. A. SANTIAGO, O. D. Câncer de Estômago: Fatores de Risco, Prevenção e Tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 1098–1120, 2023. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p1098-1120>. Acesso em: 13 jun. 2024.

RUAS, L. R.; BESSAS, C. D. C.; MONÇÃO, G. D.; SALICIO, G. M.; BIAZI, G. S. de; BENEVENUTTI, L.; SILVA, M. V. de S.; CARMO, M. C. F. do; FARIAS, N. A. C.; GOMES, R. L. Câncer gástrico - uma revisão abrangente sobre epidemiologia, etiologia, fatores de risco, diagnóstico, estadiamento, tratamento, prevenção. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 2, p. e68224, 2024. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n2-162>. Acesso em: 26 jun. 2024.

SANTOS, D. H. A. V. *et al.* *Helicobacter pylori* como principal fator de risco para adenocarcinoma gástrico. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.2, p. 4149-4158 mar./apr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-014>. Acesso em: 27 jun. 2024.

Seeneevassen L, Bessède E, Mégraud F, Lehours P, Dubus P, Varon C. Gastric Cancer: Advances in Carcinogenesis Research and New Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 26;22(7):3418. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22073418>. Acesso em: 22 jun. 2024.

SEXTON, R.E., AL HALLAK, M.N., DIAB, M., AZMI, A.S. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Dec;39(4):1179-1203. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3>. Acesso em: 22 jun. 2024.

SHI, J. *et al.* Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 38, p. 13804, 2014. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13804>. Acesso em: 24 jun. 2024.

SONG, Y. *et al.* The global, regional and national burden of stomach cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 7 jul. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15839-7>. Acesso em: 22 jun. 2024.

SOUSA, D. H. A. V., OLIVEIRA, D. C. N., BEZERRA, R. F., LEITE, M. T. F., MELO, G. G. B., FREITAS, J. M. *Helicobacter pylori* como principal fator de risco para adenocarcinoma gástrico. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.2, p. 4149-4158 mar./apr. 2021. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-014>. Acesso em: 27 jun. 2024.

SOUZA, M. da S. R. CÂNCER GÁSTRICO: UM OLHAR MULTIDISCIPLINAR FRENTE AO DIAGNÓSTICO PRECOCE. *Revistas Publicadas FIJ - até 2022*, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 86–90, 2019. Disponível em: <https://portal.fundacaojau.edu.br:4433/journal/index.php/revistasanteriores/article/view/382>. Acesso em: 21 jun. 2024.

TODESCATTO, A. D., GREGOLIN, B. P., RODRIGUES, E., FERREIRA, M. F. C., TONETO, M. G. Câncer gástrico. *Acta méd. (Porto Alegre)* ; 38(2): [6], 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883263/ca-gastrico-finalb_rev.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2024.

VALLE, T. D., TURRINI, R. N. T., POVEDA, V. B. Fatores intervenientes para o início do tratamento de pacientes com câncer de estômago e colorretal. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 25, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1493.2879>. Acesso em: 21 jun. 2024.

WALDUM, H.; FOSSMARK, R. Types of Gastric Carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 12, p. 4109, 18 dez. 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19124109>. Acesso em: 23 jun. 2024.

WARSINGGIH *et al.* Association of clinicopathological features and gastric cancer incidence in a single institution. *Asian Journal of Surgery*, v. 45, n. 1, p. 246–249, 1 jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.05.004>. Acesso em: 27 jun. 2024.

WONG, M. C. S., *et al.* Incidência Global e Mortalidade do Câncer Gástrico, 1980-2018. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(7):e2118457. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18457>. Acesso em: 27 jun. 2024.

GLOBOCAN. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/en>. Acesso em 19 de jun. de 2022.

YANG W., *et al.* Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2023; 29(16): 2452-2468. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2452>. Acesso em 22 de jun. de 2022.

ZHANG, W. *et al.* Single-cell analysis uncovers high-proliferative tumour cell subtypes and their interactions in the microenvironment of gastric cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 28, n. 12, 1 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcmm.18373>. Acesso em: 21 jun. 2024.



Capítulo 9

PANCREATITE AGUDA: UMA REVISÃO ASPECTOS CLÍNICOS-DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA PATOLOGIA

VINÍCIUS MATIAS DE SOUZA¹

PALOMA JÚLIA ANDRADE MORAES¹

JOSÉ ATUALPA PINHEIRO LANDIM NETO¹

ANA BEATRIZ GONÇALVES E ALENCAR¹

LARISSA MARIA LIMA BEZERRA¹

FERNANDO AÇUNÇÃO DE ASSIS DA SILVA¹

IGOR BARBOSA MENDES¹

JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹

HELLEN LÚCIA MACEDO CRUZ²

PATRICIA ROSANE LEITE DE FIGUEIREDO²

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

Palavras Chave: Pancreatite aguda; Pâncreas; Fisiopatologia.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.9

INTRODUÇÃO

A Pancreatite Aguda é um quadro inflamatório do pâncreas que, na maioria dos casos, é autolimitada e apresenta sintomatologia branda. No entanto, em alguns pacientes, pode acarretar em danos necróticos ao órgão, além de desencadear respostas inflamatórias sistêmicas e falência de outros sítios. A patogênese da enfermidade é multifatorial, envolvendo principalmente a ativação intracelular das enzimas pancreáticas, a liberação de mediadores inflamatórios e o comprometimento vascular. Diversos fatores podem desencadear a doença, sendo os mais comuns o surgimento de cálculos biliares, o consumo de álcool e a hipertrigliceridemia (DUARTE *et al.*, 2019; HECKLER *et al.*, 2020; SILVESTRI *et al.*, 2024).

Nas últimas décadas, a prevalência anual de Pancreatite Aguda aumentou gradativamente nos países ocidentais, tornando-se uma preocupação de Saúde Pública devido ao aumento das hospitalizações e da morbimortalidade. No Brasil, atingiu uma taxa de 19 casos por 100.000 habitantes em 2014, afetando principalmente homens na faixa etária de 40 a 50 anos, conforme estudos recentes (ÁLVARES *et al.*, 2014; DUARTE *et al.*, 2019; SZATMARY *et al.*, 2022; SILVESTRI *et al.*, 2024).

O quadro clínico da patologia é altamente variável e pode ser classificado em leve, moderado ou grave, dependendo da extensão de comprometimento pancreático e sistêmico, bem como das manifestações clínicas. A sintomatologia geralmente inclui a presença de náuseas, vômitos e dor abdominal intensa na região epigástrica e periumbilical, que pode irradiar para o dorso ou não. Em alguns casos, pode-se observar sinais específicos, como: equimose periumbilical (*Sinal de Cullen*) ou na região dos flancos (*Sinal de Grey-Turner*). Nesse sentido, a condição pode evoluir para complicações

graves, como a necrose pancreática, o choque séptico e a falência múltipla (GARG & SINGH, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2017).

O diagnóstico da Pancreatite é baseado na história clínica e nos exames complementares. Assim, para confirmação, o paciente deve apresentar pelo menos dois dos seguintes critérios: (1) dor abdominal em barra característica de Pancreatite Aguda, (2) aumento significativo nos níveis séricos de amilase ou lipase, e (3) achados típicos na imagem por Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética ou Ultrassonografia Abdominal (SZATMARY *et al.*, 2022).

O tratamento da patologia varia conforme a gravidade do caso. Em geral, são recomendadas medidas de suporte como reposição intravenosa de fluidos, suplementação de oxigênio, analgesia, suporte nutricional e monitoramento desde o início dos sintomas. Os antibióticos são indicados se houver confirmação de coleção necrótica pancreática, enquanto que a intervenção cirúrgica é reservada para casos de necrose infectada, na qual é realizada a necrosectomia, ou para tratamento das complicações (DUARTE *et al.*, 2019; HECKLER *et al.*, 2020).

Este estudo tem como objetivo destacar os aspectos da Pancreatite Aguda, com foco na etiopatogenia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão da literatura científica por meio de consulta das bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Utilizou-se também sites oficiais do Ministério da Saúde e livros didáticos, através da literatura cinzenta. Foi aplicada, na pesquisa, restrição temporal de no máximo 10 anos de publicação da literatura a ser consultada.

Na pesquisa nos bancos de dados, foram utilizados os termos de busca "*acute pancreatitis*", "*etiology*", "*epidemiology*", "*clinical manifestations*", "*diagnostic*" e "*management*", combinados com o operador booleano "AND" e "OR". Adotou-se como critérios de inclusão artigos nos idiomas inglês, espanhol e português, disponíveis gratuitamente na íntegra e que tratassem do tema principal. Foram excluídos artigos duplicados, resumos sem acesso completo e estudos que não tinham relação direta com a proposta discutida, incluindo os que abordam a pancreatite crônica.

Foram utilizados filtros para título, resumo e assunto. Cada estudo da base de dados foi integralmente analisado para explorar correlações entre os diferentes parâmetros definidos e a compilação dos estudos se deu por meio do *software Microsoft Word*. A síntese dos dados envolveu uma análise descritiva, epidemiológica e quantitativa dos estudos selecionados, organizada de forma dissertativa e complementada por gráficos e imagens elucidativas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia:

Condições adquiridas:

A presença de cálculos biliares representa a causa mais comum de Pancreatite Aguda. As pedras nos ductos biliares ou na vesícula biliar induzem a Pancreatite Aguda como consequência (1) da obstrução do ducto pancreático principal ao nível da papila de Vater, ou (2) do edema papilar transitório, que pode obstruir o fluxo do suco pancreático, ou (3) do relaxamento do orifício papilar após a passagem dos cálculos, que pode causar refluxo duodenopancreático (RIBEIRO *et al.*, 2017).

A disfunção do esfíncter de Oddi é outra causa comum da Pancreatite Aguda, compreendendo duas entidades clínicas: (1) aumento da

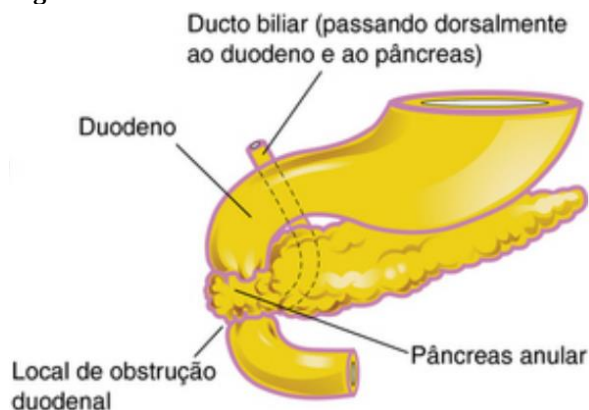
pressão basal devido a uma mudança estrutural do esfíncter, como consequência de uma inflamação de longa duração com subsequente fibrose (estenose); e (2) discinesia no esfíncter de Oddi, referindo-se a uma anormalidade motora primária transitória caracterizada por hipertonia esfínteriana (BOXHOORN *et al.*, 2021).

Ainda, divertículos periampulares, tumores benignos e malignos da papila de Vater ou da junção pancreático-biliar, estenoses orgânicas do ducto pancreático principal e neoplasias císticas podem estar associadas a mecanismos obstrutivos das vias biliares (RIBEIRO *et al.*, 2017).

Variantes anatômicas:

A variante mais comum da anatomia ductal pancreática é o pâncreas divisum, anomalia anatômica do ducto pancreático em que a maioria do suco pancreático passa pela papila menor e a minoria pela papila maior, o que não acomoda o fluxo de suco pancreático quando a glândula é estimulada, levando à hipertensão ductal, o que causa dor recorrente logo após uma refeição, ou aumento persistente e assintomático das enzimas pancreáticas séricas, ou Pancreatite Aguda Recidivante (GUTTA, FOGEL, SHERMAN, 2019).

O pâncreas anular (**Figura 9.1**) é uma malformação congênita incomum caracterizada pela presença de uma fina banda de tecido pancreático que envolve parcial ou totalmente a segunda porção duodenal, podendo estar associada a sintomas obstrutivos duodenais ou biliares, como consequência do aprisionamento do duodeno e do ducto biliar comum pelo crescimento anular da glândula.

Figura 9.1 Pâncreas anular

Legenda: Representação anatômica da obstrução duodenal provocada pelo pâncreas anular e da posição do ducto biliar nessa condição.

Fonte: Moore; Persaud; Al (2008).

Outras variantes anatômicas do sistema ductal pancreático e da junção entre os ductos ventral e dorsal podem induzir um fluxo prejudicado de suco pancreático para o duodeno e explicar a dor pancreática e a Pancreatite recorrente em alguns casos (VALVERDE-LÓPEZ *et al.*, 2022).

Causas genéticas:

As condições herdadas que podem induzir a Pancreatite Aguda são as mutações do gene CFTR, do gene PRSS1 e do gene SPINK1. O primeiro representa a doença hereditária mais comum do pâncreas exócrino. O defeito envolve o transporte de íons cloreto ao nível dos canais de cloreto de membrana apical das células epiteliais, resultando em uma secreção exócrina anormal que leva a uma pressão pancreática persistentemente elevada (TESTONI, 2014).

Já a mutação do gene PRSS1 tem como consequência a incapacidade do pâncreas de se proteger da ativação prematura ou excessiva da tripsina na glândula; a falta desse mecanismo protetor contra a ativação prematura da tripsina predispõe os indivíduos a episódios recorrentes de Pancreatite na infância. A mutação do gene SPINK1 caracteriza-se, principalmente, pela deficiência da função protetora da proteína

SPINK1 contra ativação prematura do tripsinogênio, o que ocasiona numa maior predisposição da pessoa acometida desenvolver Pancreatite devido à atividade excessiva da tripsina (TESTONI, 2014).

Outras causas:

As causas metabólicas que podem induzir a Pancreatite Aguda são hipertrigliceridemia e hipercalcemia. Normalmente, os triglicerídeos séricos devem exceder 1000mg/dL para precipitar um ataque de Pancreatite Aguda. Em casos de síndrome metabólica, o controle da Diabetes Mellitus, a perda de peso e o uso de agentes hipolipemiantes podem reduzir os níveis de triglicerídeos (NIEMINEN *et al.*, 2014).

O consumo excessivo de álcool é responsável por grande parte dos casos de Pancreatite Aguda em todo o mundo, ocorrendo, geralmente, em pessoas que consumiram grandes quantidades de álcool por pelo menos 5 a 10 anos. A ingestão de álcool causa um estímulo transitório da secreção pancreática exócrina, aumentando a síntese e a secreção de enzimas digestivas e lisossomais nas células acinares pancreáticas. O álcool também sensibiliza as células acinares pancreáticas à colecistocinina, que pode ter um efeito tóxico direto (CHEN *et al.*, 2022).

Epidemiologia:

A Pancreatite Aguda é uma condição que tem despertado preocupação devido à alta incidência e à crescente taxa de hospitalização nos últimos anos em todo o mundo. Estima-se que a incidência global da Pancreatite Aguda seja de 34 casos por 100.000 habitantes gerais por ano (PETROV, YADAV, 2019).

Ademais, de acordo com uma recente revisão sistemática e metanálise de estudos de base populacional dos anos 1961 a 2016, a incidência global da doença aumentou em 3,07% por ano, o que gera uma pressão signi-

ficativa sobre os sistemas de saúde. A explicação para tal comportamento é provavelmente multifatorial, podendo envolver mudanças nos critérios clínicos e avanços nas tecnologias diagnósticas ao longo do tempo, bem como a evolução dos fatores de risco associados a essa condição, que incluem sobretudo a doença do cálculo biliar e o uso de álcool (IANNUZZI *et al.*, 2022).

Outrossim, apesar de no geral a doença apresentar uma taxa de mortalidade baixa, em torno de 1%, tendo em vista que a maioria dos casos de Pancreatite Aguda apresenta um curso clínico leve e são autolimitados, cerca de 25% dos pacientes desenvolvem uma forma moderadamente grave ou grave da doença, o que aumenta a taxa de mortalidade para 15% a 20%. Os determinantes de maior gravidade incluem falência orgânica persistente e necrose pancreática infectada, condições que elevam, ainda, os custos de hospitalização para os sistemas de saúde (PETROV, YADAV, 2018; HECKLER *et al.*, 2020).

No Brasil, segundo informações colhidas no DATASUS, dentro do período de março de 2019 a março de 2024, foram internados no SUS 184.514 pacientes com diagnóstico de doenças pancreáticas – em sua maioria *Pancreatite Aguda*, além de *pancreatite crônica* e *câncer de pâncreas*), apresentando uma média de 35.443 internações por ano e crescimento anual médio de 5,66%. A região Sudeste concentrou o maior número de pacientes internados (87.258), seguida da região Sul (37.093), Nordeste (33.954), Centro-oeste (14.884) e Norte (11.325). Em relação à faixa etária, a maioria dos internamentos ocorreram na idade adulta, principalmente entre 30 e 59 anos (103.102) (BRASIL, 2024).

Manifestações clínicas:

A principal manifestação clínica é a persistência ou recorrência da dor abdominal. Geralmente, é de início súbito, constante, localizado na região epigástrica e/ou periumbilical com irradiação para o dorso, flanco e, eventualmente, para o ombro esquerdo. Varia desde um quadro de dor abdominal vaga que dura cerca de um a três dias, até quadros de dor abdominal intensa com inflamação sistêmica e falência de múltiplos órgãos durante semanas (MAIA *et al.*, 2019; OKABAYASHI *et al.*, 2020; SHELTON, LARUSCH, WHITCOMB, 2020).

Outros achados incluem febre, desidratação, taquicardia e até mesmo choque. No que se refere ao exame físico, o paciente pode se apresentar em mau estado geral, toxêmico, pálido, hipotenso, taquicárdico, taquipneico, febril e com diminuição do estado de alerta. O abdômen, na *Pancreatite Aguda*, geralmente mostra achados inferiores aos esperados pelo quadro algico do paciente (HABTEZION, 2015).

Alguns sinais cutâneos podem acontecer na *Pancreatite Aguda*, como (MEDEROS, REBER, GIRGIS, 2021):

- (a) Equimose em flancos – *Sinal de Grey-Turner*. Veja a **Figura 9.2**;
- (b) Equimose periumbilical – *Sinal de Cullen*;
- (c) Necrose gordurosa subcutânea – *Paniculite*;
- (d) Equimose na base do pênis – *Sinal de Fox*.

Figura 9.2 Sinal de Grey-Turner



Legenda: Equimoses (manchas roxas ou azuladas) ao redor dos flancos e na região lombar, indicando hemorragia retroperitoneal.

Fonte: Wong; Sayed-Hassen (2021).

Esses achados são causados pela propagação do líquido hemorrágico do pâncreas para o espaço subcutâneo e indicam um prognóstico desfavorável. Estima-se que estes sinais estejam associados a uma mortalidade de aproximadamente 37%, porém são observados apenas em 3% dos pacientes (PAUL, 2020).

O prognóstico mais preocupante nos primeiros dias de evolução do paciente com PA decorre da disfunção orgânica múltipla provocada pela Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Destes pacientes, alguns podem evoluir para síndrome de disfunção múltipla de órgãos. O curso mais frequente da complicação inicia-se com a insuficiência pulmonar e comprometimento renal, seguido por insuficiência circulatória e disfunção metabólica (OKABAYASHI *et al.*, 2020).

O acometimento dos pulmões se revela inicialmente por sinais clínicos como taquipneia, leve alcalose respiratória, hipoxemia leve, e pode progredir para uma iminente insuficiência respiratória, com a PO₂ arterial fica abaixo de 60 mmHg (GOMES *et al.*, 2020).

A insuficiência renal se manifesta como oligúria ou anúria devido a hipovolemia. Ademais, com a falência cardiovascular, há o desenvolvimento de hipovolemia em virtude da

perda de fluidos e ainda complicações metabólicas, como a hipocalcemia (OKABAYASHI *et al.*, 2020; FERREIRA, 2017).

Diagnóstico:

A Pancreatite Aguda (PA) é uma condição inflamatória do pâncreas com início recente, podendo variar de formas leves até casos potencialmente fatais. Assim, o diagnóstico preciso e precoce é fundamental para o tratamento adequado, bem como a identificação da gravidade da patologia, e devem ser alcançados por meio de uma avaliação clínica cuidadosa e contínua (LEE, CHO, 2022; OPPENLANDER, CHADWICK, CARMAN, 2022).

O diagnóstico dessa enfermidade é baseado nas condições clínicas, laboratoriais e nos exames de imagem do paciente. O início súbito da dor abdominal grave, muitas vezes associado ao consumo recente de álcool ou alimentos ricos em gordura, é um sinal característico da Pancreatite Aguda (LEE, CHO, 2022; OPPENLANDER, CHADWICK, CARMAN, 2022).

Devido às condições clínicas e às complicações que a doença pode acarretar, se faz imprescindível que a enfermidade seja classificada de acordo com a gravidade. A revisão de 2021 da Classificação de Atlanta é atualmente o documento mais amplamente aceito e utilizado internacionalmente para a discussão da PA. A Classificação de Atlanta abrange a classificação, a avaliação da gravidade e a identificação das complicações da Pancreatite Aguda, estabelecendo assim um padrão para caracterizá-la. A classificação define três níveis de gravidade: leve, moderada e grave (LOPES, 2023).

A forma leve ocorre quando não há disfunção orgânica, sistêmica ou complicações locais presentes. A Pancreatite moderada é caracterizada por complicações sistêmicas e/ou locais, bem como uma disfunção orgânica que dura menos de 24 horas. Por fim, a Pancreatite

grave é definida pela persistência da disfunção orgânica por mais de 48 horas ou pela ocorrência de falência múltipla de órgãos (LOPES, 2023).

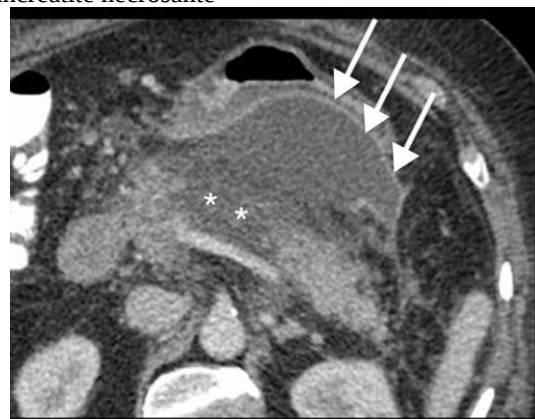
O diagnóstico é feito baseado nas recomendações do Consenso Internacional de Atalanta para as Pancreatites Agudas, sendo necessário dois dos seguintes critérios para ser confirmado: (1) dor abdominal que seja consistente com Pancreatite; (2) lipase ou amilase séricas no mínimo 3 vezes acima do limite superior da normalidade; (3) Imaginologia: achados de PA na Tomografia Computadorizada (TC) com contraste, Ressonância Nuclear Magnética (RNM) ou Ultrassonografia (USG) Abdominal (HAMM, 2021).

O diagnóstico por imagem se torna fundamental em casos onde as enzimas se encontram ligeiramente aumentadas, ou seja, menores que 3 vezes o limite superior da normalidade e, inclusive, mesmo com aumentos menos significativos, a doença ainda pode ser grave/fatal. A escolha do exame de imagem é dependente das razões de investigação, sintomas clínicos, tempo de início de sintomas e achados laboratoriais. Dessa maneira, recomenda-se a realização de Ultrassonografia Abdominal para todos os pacientes com a primeira apresentação de Pancreatite Aguda: dor abdominal típica, aumento da amilase e lipase pancreática, entre 48 e 72h de apresentação e causa desconhecida. O exame avalia a presença de cálculos, dilatação biliar, presença de gás e análise da coleção de fluidos (CASTRO, 2019).

A análise da morfologia pancreática pela Tomografia Computadorizada (TC) (**Figura 9.3**) permite realizar o diagnóstico, determinar

a extensão e severidade do quadro, no entanto, a TC não é indicada em quadros brandos. As apresentações clínicas compostas por mais de 72h de evolução, quadros críticos, portadores de escores clínicos críticos, alto índice de severidade, sinais de deterioração rápida, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e leucocitose determinam a precedência da tomografia computadorizada com contraste sobre outras técnicas. Pacientes acima de 40 anos em seu primeiro episódio de PA com causa indeterminada devem realizar a técnica para exclusão de causas neoplásicas (ORTIZ MORALES *et al.*, 2019).

Figura 9.3 Tomografia Computadorizada evidenciando Pancreatite necrosante



Legenda: TC evidenciando Pancreatite necrosante, com destaque da necrose pancreática (asteriscos) e da necrose do tecido peripancreático, a qual forma uma camada anteriormente ao pâncreas (setas longas).

Fonte: Ortiz Morales *et al.* (2021).

A Ressonância Magnética (RM) (**Figura 9.4**) é o exame de escolha para casos que existem limitações ou contra indicações à aplicação da Tomografia Computadorizada, múltiplos exames para acompanhamento da evolução e resultado tomográfico negativo com o quadro de Pancreatite Aguda (SOUZA, 2016).

Figura 9.4 Ressonância magnética evidenciando necrose pancreática



Legenda: RM revelando coleção de tecido necrosado formada pela cauda do pâncreas (asteriscos).

Fonte: Ortiz Morales *et al.* (2021).

Outros exames também devem ser realizados na admissão: hemograma, eletrólitos, ureia, creatinina, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina, glicemia, status da coagulação, albumina total, gasometria arterial (se $\text{SatO}_2 < 95\%$ ou taquipneia), eletrocardiograma (ECG) e rotina para abdome agudo à radiografia. O tórax pode mostrar infiltrados pulmonares ou derrame pleural, que são sinais de doença grave e no abdome podem ser encontrados alças sentinelas ou *sinal de cut-off* (RUDINSKY, 2019).

Tratamento:

O tratamento da Pancreatite Aguda é consideravelmente variável, estando diretamente relacionado com a gravidade do quadro do paciente, podendo variar de terapia de suporte, em casos leves e autolimitados, a intervenções cirúrgicas de emergência, em casos graves. Apesar de existirem diversas diretrizes terapêuticas para a PA, a base desse tratamento apoia-se na seguinte linha de linha de manejo: (1) fluidoterapia, (2) manejo intensivo em casos graves, (3) prevenção de infecções, (4) suporte nutricional, (5) manejo do trato biliar, (6) intervenção cirúrgica em casos de Pancreatite ne-

crosante, podendo haver colecistectomia (WALLER *et al.*, 2018).

A princípio, o tratamento da PA em casos leves e moderados é essencialmente na clínica, recorrendo à terapia intensiva apenas em casos graves. As principais medidas iniciais são constituídas pelo tratamento básico de suporte, destacando-se o jejum oral, a hidratação e a nutrição parenteral, todos com o objetivo de reduzir os efeitos provocados pelo quadro de náusea e êmese constante. Concomitante a isso, recomenda-se, também, a administração de analgésicos sistêmicos, como petidina e dipirona, sendo estes recomendados em casos leves, moderados e graves da PA, de modo a reduzir a intensa dor abdominal provocada pela doença (GLIEM *et al.*, 2020; LEPPÄNIEMI *et al.*, 2019).

Apesar das complicações infecciosas serem uma das principais causas de morbimortalidade na Pancreatite Aguda, a profilaxia antibiótica não é recomendada, não havendo evidências suficientes que comprovem uma relação de custo-benefício positiva nessa modalidade de manejo, exceto em pacientes instáveis com suspeita de sepse, nos quais recomenda-se a utilização de antibióticos de amplo espectro, enquanto se aguarda os resultados de cultura bacteriana (C-B) ou PCR. Antibióticos são recomendados apenas em casos de confirmação ou suspeita da infecção por meio de exames que comprovem a atividade bacteriana no local, destacando-se o Imipenem, a Piperacilina, a Clindamicina, as Fluoroquinolonas e o Metronidazol como os principais utilizados, selecionando-se o mais adequado de acordo com o resultado dos testes de especiação e sensibilidade obtidos pela CB ou PCR (GREENBERG *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2019).

Em casos de Pancreatite Aguda por cálculos biliares, recomenda-se a colecistectomia como principal forma de resolução definitiva do qua-

dro, devendo o procedimento acontecer, preferencialmente, quando a situação clínica do paciente for leve ou moderada, devendo ser adiado até a resolução do quadro agudo em pacientes graves. Em casos de contraindicação dessa cirurgia devido à comorbidades que a impeçam, recorre-se à esfínterotomia do ducto biliar ou pancreático, com auxílio da Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada (CPE-R). Além desse caso, a intervenção cirúrgica é quase sempre uma indicação em casos de necrose pancreática infectada causada pela PA, com o objetivo de desbridar a área necrosada (ORTIZ *et al.*, 2018; LEPPÄNIEMI *et al.*, 2019).

Com a melhora do quadro clínico dos pacientes, recomenda-se o restabelecimento progressivo da dieta oral com restrição significativa de gorduras e, em casos de não tolerância a esse tipo de alimentação, a nutrição enteral ou parenteral deve voltar a ser utilizada. É importante obedecer os limites do corpo do paciente acometido pela PA quando a via oral é novamente estabelecida, visto que um descontrole na dieta significa uma nova agressão ao pâncreas, podendo ocasionar em quadros mais gra-

ves do que os tratados anteriormente (GARBER *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A Pancreatite Aguda é uma condição inflamatória do pâncreas que pode variar de leve a grave. As principais causas são a litíase biliar e o consumo excessivo álcool, seguidas por causas menos comuns, como medicamentos e distúrbios metabólicos. O reconhecimento precoce e o manejo adequado são cruciais para reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos clínicos. O reconhecimento precoce e o manejo adequado são cruciais para reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos clínicos.

Conclui-se que é imperativo ressaltar o papel que a prevenção atua, sendo vital na redução da incidência e da recorrência da Pancreatite Aguda, por meio da modificação de fatores de riscos e da educação alimentar do paciente. A gestão multidisciplinar e individualizada continua a ser a chave para um tratamento eficaz e para a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁLVARES, L. G. G. S.; SILVA, A. F. DA; SILVA, A. L. S. DA. PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM PANCREATITE AGUDA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE SÃO LUÍS, MARANHÃO. *Revista de Pesquisa em Saúde*, v. 14, n. 2, 7 abr. 2014. DOI: 10.18764

BRASIL, Ministério da Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS - por local de residência - Brasil. Sistema de Informações Hospitalares do SUS, TabNet Win32 3.0.

BOXHOORN, L. *et al.* Acute pancreatitis. *The Lancet*, v. 396, n. 10252, p. 726–734, set. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6

CHEN, E.X. *et al.* The clinical characteristic of alcohol-hyperlipidemia etiologically complex type of acute pancreatitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 26, n. 19, p. 7212–7218, 1 out. 2022. DOI: 10.26355/eurrev_202210_29913

COELHO, L. C. DE A.; NUNES, C. P. PANCREATITE AGUDA: UMA REVISÃO. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, v. 1, n. 2, 2 maio 2019.

DUARTE, A. S. *et al.* Fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda: revisão de literatura. *Pará Research Medical Journal*, v. 3, n. 1, 2019. DOI: 10.4322/prmj.2019.006

GARBER, A. *et al.* Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*, v. 2018, p. 1–8, 2018. DOI: 10.1155/2018/6218798

GARG, P. K.; SINGH, V. P. Organ Failure due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, v. 156, n. 7, p. 2008–2023, 1 maio 2019. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041

GLIEM, N. *et al.* Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion*, v. 102, n. 4, p. 1–5, 18 maio 2020. DOI: 10.1159/000506830

GREENBERG, J. A. *et al.* Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery*, v. 59, n. 2, p. 128–140, 1 abr. 2016. DOI: 10.1503/cjs.015015

GUTTA, A.; FOGEL, E.; SHERMAN, S. Identification and Management of Pancreas Divisum. Expert review of gastroenterology & hepatology, v. 13, n. 11, p. 1089–1105, 1 nov. 2019. DOI: 10.1080/17474124.2019.1685871

HAMM, R. G. Acute Pancreatitis: Causation, Diagnosis, and Classification Using Computed Tomography. *Radiologic Technology*, v. 93, n. 2, p. 197CT219CT, 1 nov. 2021.

HECKLER, M. *et al.* Severe Acute pancreatitis: Surgical Indications and Treatment. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 406, n. 3, 10 set. 2020. DOI: 10.1007/s00423-020-01944-6

IANNUZZI, J. P. *et al.* Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, v. 162, n. 1, p. 122–134, jan. 2022. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043

LANKISCH, P. G.; APTE, M.; BANKS, P. A. Acute pancreatitis. *The Lancet*, v. 386, n. 9988, p. 85–96, jul. 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8

LEE, D. W.; CHO, C. M. Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Medicina*, v. 58, n. 6, p. 787, 1 jun. 2022. DOI: 10.3390/medicina58060787

LEPPÄNIEMI, A. *et al.* 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*, v. 14, n. 1, 13 jun. 2019. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0

LOPES, M. D. *et al.* Pancreatite Aguda - uma revisão abrangente sobre a etiologia e fisiopatologia, classificação, manifestações clínicas, diagnóstico, complicações, tratamento, prognóstico e prevenção. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 20304–20319, 11 set. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-075

MEDEROS, M. A.; REBER, H. A.; GIRGIS, M. D. Acute Pancreatitis. JAMA, v. 325, n. 4, p. 382–390, 26 jan. 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.20317

MOORE, K. L.; T V N PERSAUD; AL, E. Embriologia básica. Rio De Janeiro (Rj): Elsevier, 2008. ISBN: 9788535226614

NIEMINEN, A. *et al.* Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis. Critical Care, v. 18, n. 3, p. R104, 2014.

ORTIZ, C. M. *et al.* Radiología de la pancreatitis aguda hoy: clasificación de Atlanta y papel actual de la imagen en su diagnóstico y tratamiento. Radiología, v. 61, n. 6, p. 453–466, nov. 2019. DOI: 10.1186/cc13885

PETROV, M. S.; YADAV, D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 16, n. 3, p. 175–184, 27 nov. 2018. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5

RIBEIRO, G. F. F. *et al.* Etiologia e mortalidade por pancreatite aguda: uma revisão sistemática. ACM arq. catarin. med, p. 168–181, 2017.

RUDINSKY, A. J. Laboratory Diagnosis of Pancreatitis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 53, n. 1, p. 225–240, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.cvsm.2022.07.015

SOUZA, G. D. DE *et al.* UNDERSTANDING THE INTERNATIONAL CONSENSUS FOR ACUTE PANCREATITIS: CLASSIFICATION OF ATLANTA 2012. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), v. 29, n. 3, p. 206–210, set. 2016. DOI: 10.1590/0102-6720201600030018

SZATMARY, P. *et al.* Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. Drugs, v. 82, n. 12, p. 1251–1276, 2022.

TESTONI, P. A. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. World Journal of Gastroenterology, v. 20, n. 45, p. 16891, 2014. DOI: 10.1007/s40265-022-01766-4

VALVERDE-LÓPEZ, F.; MARTÍNEZ-CARA, J. G.; REDONDO-CEREZO, E. Pancreatitis aguda. Medicina Clínica, v. 158, n. 11, p. 556–563, 10 jun. 2022. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.12.012

WALLER, A. *et al.* Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. The Journal of Emergency Medicine, v. 55, n. 6, p. 769–779, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.08.009

WONG, E.; SAYED-HASSEN, A. Grey Turner’s sign in severe acute pancreatitis. Clinical Case Reports, v. 9, n. 5, maio 2021. DOI: 10.1002/ccr3.4313



Capítulo 10

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: DESVENDANDO A DOENÇA DE CROHN E A RETOCOLITE ULCERATIVA

IGOR ADOLFO GONÇALVES GALVÃO¹
BARBARA ALENCAR XAVIER FEITOSA¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
BEATRIZ SANTOS GIRÃO²
FERNANDO AÇUNÇÃO DE ASSIS DA SILVA¹
YURE TAVARES GOMES¹
SARA ALENCAR XAVIER FEITOSA³
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO⁴
JOSÉ PÉRICLES MAGALHÃES VASCONCELOS⁴

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Discente – Medicina da Universidade de Fortaleza - Unifor, Fortaleza, Ceará, Brasil.*
3. *Nutricionista – Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual do Ceará - UECE, Fortaleza, Ceará, Brasil.*
4. *Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Doenças Inflamatórias Intestinais; Retocolite Ulcerativa; Doença de Crohn.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.10

INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal (TGI) é o sistema de órgãos responsável pela digestão dos alimentos, absorção de nutrientes e eliminação de resíduos. Ele começa na boca, onde ocorre a mastigação e a salivação, e continua pela faringe, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso, terminando no ânus (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

O termo Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) é utilizado para descrever um grupo de doenças autoimunes e crônicas que se caracteriza por períodos de remissão e de exacerbação da ativação da resposta imunológica inapropriada da mucosa intestinal. As DIIs envolvem duas entidades anatomopatológicas principais: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), distinguidas através de achados da macroscopia, com variedades nos sítios intestinais que afetam os critérios clínicos e a expressão morfológica da doença (SILVEIRA & RONCHETE, 2024).

A Doença de Crohn é caracterizada por uma inflamação que pode afetar qualquer área do TGI, desde a boca até o ânus, que envolve a parede intestinal de forma segmentar, com áreas lesionadas que se alternam com partes saudáveis e que se estendem por todas as camadas do trato gastrointestinal. Por ser uma inflamação transmural pode levar à formação de fístulas e estenoses, sobretudo no íleo terminal, válvula ileocecal e ceco. Enquanto a Colite Ulcerativa resulta no desenvolvimento de úlceras no revestimento do intestino grosso, de maneira isolada das outras porções do TGI, e está limitada à mucosa e à submucosa intestinal. Ela apresenta um processo contínuo de doença, uma vez que afeta principalmente o reto, com uma progressão de forma proximal, envolvendo comprimentos variáveis do cólon (DE FARO *et al.*, 2024).

As DIIs apresentam uma ampla gama de manifestações clínicas. Entre os sintomas mais comuns destacam-se a diarreia crônica, frequentemente sanguinolenta, a perda de peso não intencional, a dor abdominal persistente, a fadiga extrema e a febre. Além disso, pacientes com DIIs podem apresentar manifestações extraintestinais, como artrite, lesões de pele, inflamação ocular e complicações hepáticas. A gravidade e a extensão dos sintomas variam entre os pacientes e ao longo do tempo, tornando o diagnóstico e o manejo dessas doenças significativos desafios clínicos que suscitam uma abordagem personalizada e multidisciplinar do caso (MOLODECKY *et al.*, 2012).

A abordagem epidemiológica das DIIs revela uma significativa variabilidade geográfica e temporal da enfermidade, com uma complexa interação entre fatores genéticos, imunológicos, ambientais e da microbiota entérica. Globalmente, sua incidência e prevalência têm demonstrado um aumento substancial nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, afetando principalmente os países industrializados, embora também estejam emergindo em regiões anteriormente consideradas de baixa incidência, que estão experimentando um processo de transição epidemiológica, atribuída a mudanças nos estilos de vida, dieta ocidentalizada, urbanização e impactos ambientais (NG *et al.*, 2017).

No contexto brasileiro, os dados epidemiológicos acerca das DIIs revelam padrões variados conforme diferentes regiões do país e condições socioeconômicas da população. Estudos indicam que as DIIs têm uma prevalência maior em áreas urbanas e em localidades mais desenvolvidas economicamente, como o Sudeste e o Sul do país. Essas regiões são caracterizadas por dietas ocidentalizadas e acesso mais amplo a serviços de saúde, fatores que podem influenciar tanto na incidência quanto na detecção

precoce das DIIs. Quanto à faixa etária e ao gênero, embora essas doenças possam afetar indivíduos em qualquer idade, a incidência é frequentemente maior entre adultos jovens, especialmente na faixa dos 20 aos 40 anos, afetando tanto homens quanto mulheres sem distinção, embora alguns padrões específicos possam variar entre as diferentes subtipagens de DIIs (QUARESMA *et al.*, 2022).

O presente estudo teve por objetivo apresentar as principais características das Doenças Inflamatórias Intestinais, abordando os aspectos epidemiológicos, clínicos, profiláticos, de diagnóstico e de tratamento.

MÉTODO

Foi conduzida uma revisão de literatura a partir de publicações científicas, utilizando os bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Portal de Periódicos CAPES, *Public Medline* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), no período atemporal. Além disso, para enriquecer o contexto do tema principal, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Para a busca nos bancos de dados, foram usadas as seguintes palavras-chave: "*Doenças Inflamatórias Intestinais*", "*Colite Ulcerativa*", "*Bowel disease*" e "*Doença de Crohn*". A combinação das palavras-chave foi realizada utilizando as expressões booleanas "AND" e "OR". Os critérios de inclusão definidos foram: (a) artigos publicados em inglês, espanhol e português; (b) artigos completos e com acesso gratuito ao texto integral; (c) artigos que tratavam diretamente do tema da pesquisa. Os critérios de exclusão incluíram: comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e estudos que não abordassem o objeto da pesquisa.

A pesquisa aplicou filtros nos campos de título, resumo e assunto. Cada artigo

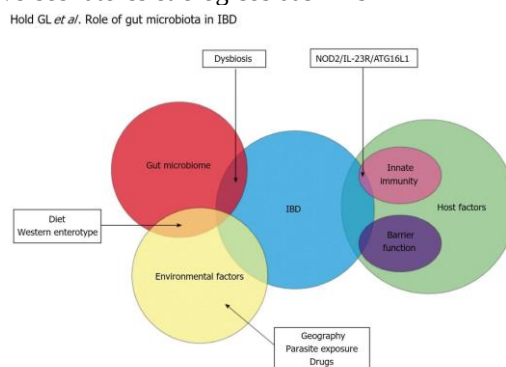
encontrado nos bancos de dados foi revisado integralmente, e suas informações foram sistematizadas em uma planilha que incluía ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal de publicação. Os dados foram compilados utilizando o software *Microsoft Office Word* e submetidos a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados. A síntese dos dados foi realizada através de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, com os resultados apresentados de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia:

As Doenças Inflamatórias Intestinais têm sua etiologia baseada nas características genéticas do hospedeiro, na resposta imune, no desequilíbrio da microbiota intestinal e pela relação com hábitos deletérios e outros fatores ambientais. São doenças em que uma complexa relação entre estes diferentes fatores, pode permitir as suas evoluções (Hold *et al.*, 2014). Confira a **Figura 10.1**.

Figura 10.1 Diagrama de Venn sobre a inter-relação dos diversos fatores etiológicos das DIIs



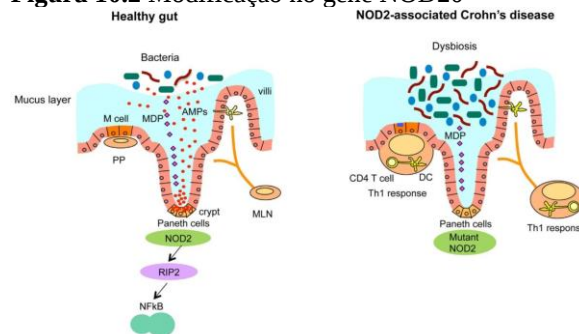
Legenda: A imagem demonstra a relação entre os diferentes fatores etiológicos das doenças inflamatórias intestinais e seu acometimento.

Fonte: Hold *et al.*, 2014.

Quanto aos fatores genéticos, as DIIs têm, em geral, uma grande influência de alterações genéticas e um caráter hereditário. Como dito, elas podem ser adquiridas, mas quando familiares possuem a doença, é notada uma predisposição para que os parentes também desenvolvam. Quanto ao risco familiar, é 50% maior em pessoas que têm familiares afetados e isso foi reforçado com um estudo feito com gêmeos. Quando um gêmeo desenvolve Crohn, o outro tem 50% maior chance de se desenvolver. No caso da Retocolite Ulcerativa, essa predisposição é de 16%. Dessa forma, é observado que existe uma relação hereditária em ambas, mas no caso da RCU é um pouco menor, sugerindo que o caráter adquirido dela é mais relevante (KUMAR *et al.*, 2021).

Outro contexto dos fatores genéticos, refere-se às alterações dos genes que são associados com as Doenças Inflamatórias Intestinais. Na Doença de Crohn o gene que mais é indicado como alvo de alteração é o gene NOD2. Este gene permite a codificação da proteína NOD2, que reconhece os componentes bacterianos, especialmente o *muramyl dipeptídeo* que está presente nas paredes celulares das bactérias. Quando ela detecta esse peptideoglicano, nas células de Panneth, é ativado uma cascata de sinalização que resulta na produção de citocinas inflamatórias e na ativação de outras respostas imunes para combater a infecção. Os polimorfismos deste gene aumentam em até 4x o risco de desenvolver a Doença de Crohn (Sidiq *et al.*, 2016). Veja a **Figura 10.2**.

Figura 10.2 Modificação no gene NOD2



Legenda: Alteração no gene NOD2 leva à disbiose intestinal e aumento da susceptibilidade à DC.

Fonte: Sidiq *et al.*, 2016.

Outros genes notadamente relacionados com as DIIs são os genes ATG16L1 e o IRGM. São responsáveis pela formação de autofagossomos e pela modulação da resposta imune. Alterações nesses genes podem causar um desequilíbrio deste processo. O gene ATG16L1 é recrutado a partir da ativação do NOD2, podendo também ser inativado de maneira indireta, pela alteração do NOD2 (LIU *et al.*, 2015).

Os polimorfismos da IL-23 podem inibir a resposta imune, sendo particularmente benéficos no caso de retocolite ulcerativa, por limitar o dano causado na mucosa intestinal pela reação exacerbada da doença. Já a IL-10 tem capacidade de melhorar os sinais clínicos da doença, e alterações na expressão desta interleucina podem piorar os sintomas e o acometimento das doenças inflamatórias intestinais (Falcão & Campos, 2017). No caso do gene HLA, os polimorfismos induzem uma resposta exacerbada, sendo o principal gene relacionado à retocolite ulcerativa (CLEYNEN *et al.*, 2015).

O mecanismo imunológico da DC envolve um desequilíbrio na homeostase intestinal, caracterizado pela ativação exacerbada dos linfócitos T CD4+ do tipo Th1, que produzem citocinas pró-inflamatórias como IL-2, IFN- γ , TNF- α e IL-1 β . Essas citocinas se acumulam na mucosa intestinal, resultando em danos ao tecido. A inflamação contínua pode ser alimentada

pela exposição a antígenos alimentares, agentes infecciosos e toxinas, bem como pelas bactérias da microbiota intestinal (SANTOLIN *et al.*, 2023).

Hold e colaboradores (2014) exploraram a conexão entre a microbiota intestinal e as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII). Eles destacaram que a microbiota saudável do intestino inclui trilhões de microrganismos, principalmente bactérias, divididas em várias espécies, com três principais enterótipos que são influenciados pela dieta: *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus*. A disbiose, que é uma mudança significativa na composição normal do microbioma, foi associada ao surgimento das DIIs, caracterizada por uma redução dos microrganismos benéficos, como *Firmicutes* e *Faecalibacterium prausnitzii*, e um aumento de bactérias potencialmente prejudiciais, particularmente do filo *Proteobacteria*. Essas mudanças podem estar ligadas a uma resposta imunológica anômala em indivíduos geneticamente predispostos, mas ainda não está claro se a disbiose é uma causa ou consequência das DIIs. Eles enfatizam a importância de compreender essas alterações para desenvolver tratamentos mais eficazes para a enfermidade.

Piovani e seus colaboradores (2014) descreveram nove fatores que aumentam o risco de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII): tabagismo (associado à Doença de Crohn - CD), viver em áreas urbanas (associado à CD e à DIIs), apendicectomia (CD), amigdalectomia (CD), exposição a antibióticos (DIIs), uso de contraceptivos orais (DIIs), consumo de refrigerantes (colite ulcerativa - UC), deficiência de vitamina D (DIIs) e espécies de *Helicobacter* não associadas à *H. pylori* (DIIs). Além disso, foram identificados sete fatores que reduzem o risco de DIIs: atividade física (CD), amamentação (DIIs), compartilhamento de cama (CD), consumo de chá (UC), altos níveis de folato

(DIIs), altos níveis de vitamina D (CD) e infecção por *H. pylori* (CD, UC e DIIs). Os fatores que aumentam o risco, como tabagismo e exposição a antibióticos, sugerem uma relação entre certos comportamentos e condições ambientais com a predisposição à DIIs. Por exemplo, a vida urbana pode estar associada a dietas menos saudáveis ou maior exposição a poluentes, enquanto a deficiência de vitamina D pode enfraquecer o sistema imunológico. Por outro lado, fatores que reduzem o risco, como atividade física e amamentação, destacam a importância de hábitos saudáveis e exposição precoce a certos microrganismos benéficos.

Epidemiologia:

Distribuição Etária:

A idade máxima para ocorrência de DC é de 20 a 30 anos; para UC, é de 30 a 40 anos. Alguns estudos relataram que um segundo pico ocorre aos 60-70 anos, mas esta observação não foi confirmada (COSNES *et al.*, 2011).

Distribuição de Gênero:

Existem diferenças na incidência específica de gênero, com predominância feminina na DC nas populações ocidentais e predominância masculina nos estudos orientais. Não foram encontradas diferenças de gênero na UC (MAK *et al.*, 2020).

Distribuição Geográfica e Urbanização:

Nos países desenvolvidos, a maior incidência e prevalência de DIIs são observadas. Nas últimas décadas, houve um aumento nos casos de DII em países recentemente industrializados, como nações da Ásia, África e América do Sul, refletindo padrões ocidentais históricos. Fatores como urbanização, tabagismo, sedentarismo e menor taxa de amamentação são contribuintes possíveis (FUCILINI *et al.*, 2021).

Diagnóstico e Apresentação da Doença:

A colite ulcerativa (UC) e a doença de Crohn (DC) são classificadas como doenças inflamatórias intestinais crônicas (DII) que apresentam sintomas semelhantes e levam a distúrbios digestivos e inflamação no sistema digestivo. A razão pela qual eles ocorrem ainda é um mistério. Vários fatores podem ser atribuídos à prevalência de DC e RU, alguns dos quais incluem localização geográfica, dieta inadequada, genética e resposta imunológica inadequada. Ambas as doenças são diagnosticadas com mais frequência nas áreas urbanas do que nas áreas rurais e ambas apresentam os seus próprios desafios e efeitos secundários, mas os pacientes ainda podem ter uma boa qualidade de vida (SEYEDIAN *et al.*, 2019).

Quanto ao diagnóstico, há muitas considerações diagnósticas a serem levadas em consideração para pacientes com suspeita de DII. O diagnóstico é feito principalmente com endoscopia e imagens transversais mostrando inflamação intestinal. Idealmente, a biópsia é obtida e a histologia, em conjunto com o padrão da doença, confirma DC ou CU; no entanto, se estes resultados forem ambíguos, existem painéis especializados de biomarcadores que são potencialmente úteis para determinar o diagnóstico correto. O diagnóstico cuidadoso é fundamental (FLYNN *et al.*, 2019).

Fatores Étnicos e Raciais:

As DIIs, historicamente, foram menos comuns entre minorias étnicas, mas a incidência está mudando. Estudos mais antigos indicavam raridade entre afro-americanos e alta prevalência entre judeus Ashkenazi. Atualmente, a distribuição é dinâmica, com aumento na incidência global, especialmente em regiões que anteriormente apresentavam baixa prevalência (L-OFTUS *et al.*, 2002).

Manifestações clínicas:

Os sintomas das Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) podem variar de leves a graves a depender do local que foi acometido pela doença, além de variar de acordo com a doença inflamatória e haver possíveis manifestações extraintestinais (KUMAR, 2018).

As DIIs compreende duas entidades principais: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). A distinção entre a Colite Ulcerativa e a Doença de Crohn baseia-se, em grande parte, na distribuição dos locais afetados e na expressão morfológica da doença nesses locais. A Colite Ulcerativa está limitada ao cólon e reto, e estende-se apenas pela mucosa e submucosa. Em contrapartida, a Doença de Crohn, que também foi chamada enterite regional (devido ao envolvimento ileal frequente), pode envolver qualquer área do trato gastrointestinal e, frequentemente, é transmural (KUMAR, 2018).

Os sintomas podem ser dos mais diversos, de gastrointestinais, como diarreia, constipação, dor durante a evacuação, melena e hematoquezia, cólicas e dores abdominais e extraintestinais, como febre e perda de peso e outros a depender da doença em vigor (KUMAR, 2018).

Sintomas Gastrointestinais - Doença de Crohn:

A Doença de Crohn (DC) apresenta fases e nessas fases o quadro clínico pode ser completamente diferente. Como, predisposição genética, início ou deflagração, progressão ou perpetuação, regulação e cicatrização (DANI & PASSOS, 2011).

O quadro clínico é muito variado, pois depende da duração, localização, extensão, atividade da doença, e presença ou não de complicações. Algumas pessoas permanecem assintomáticas na fase inicial da doença, pela presença de lesões muito pequenas, podendo a descobrir a doença acidentalmente. Em outros casos, co-

mo em crianças, principalmente naquelas com início da doença antes do primeiro ano de vida, nos doentes com grande extensão da doença e também nas situações de comprometimento extraintestinal, a evolução pode se desenvolver de forma muito grave e de forma fulminante (DANI & PASSOS, 2011).

Na boca, o paciente pode apresentar estomatite aftosa, gengivite, feridas ou úlceras. No esôfago, disfagia, odinofagia e refluxo ácido. No estômago e duodeno, náuseas e vômitos e dor abdominal nos quadrantes superiores. No intestino delgado, dor abdominal geralmente no hipocôndrio direito e deficiências nutricionais. No intestino grosso (cólon), diarreia, frequentemente com sangue e muco, dor abdominal e cólicas e urgência fecal. Na região anorretal, fissuras anais, fístulas, abscessos e dor ao evacuar (KUMAR, 2018).

A dor abdominal é o sintoma mais comum, geralmente em caráter de cólica, intensa e mais presente que na RCU. Em algumas ocasiões, é caracterizada como cólica periumbilical, pós-prandial, mas geralmente tende a se localizar em quadrante inferior direito, devido à grande frequência do comprometimento do íleo terminal. O desconforto abdominal tende a se iniciar após as refeições em pacientes com envolvimento do intestino delgado, particularmente do íleo terminal. A cólica aumenta antes da defecação, relacionada com o trânsito do conteúdo intestinal através do segmento intestinal inflamado e/ou estenosado. A dor abdominal pode acordar o doente durante o sono noturno. Em alguns doentes com comprometimento do Trato Digestório Superior a dor pode ser epigástrica e incluir demais sintomas, como odinofagia, disfagia, pirose e anorexia estão presentes quando há envolvimento do esôfago, apesar do acometimento do esôfago ser extremamente raro (DANI & PASSOS, 2011).

Pacientes com envolvimento ileocolônico têm maior risco de formação de fístulas e, frequentemente, apresentam dor em quadrante inferior direito e massa abdominal palpável. A dor abdominal pode ainda apresentar-se de forma aguda e acompanhada de febre, simulando quadro de apendicite aguda (DANI & PASSOS, 2011).

A progressão do processo inflamatório, particularmente do intestino delgado, pode resultar em segmentos intestinais estenosados com obstrução intestinal parcial ou total. Tais pacientes reclamam de dor abdominal tipo cólica progressiva e frequentemente acompanhada de borboríngos, distensão abdominal e vômito, necessitando de monitoramento clínico, pois há risco potencial de perfuração intestinal com formação de abscessos, peritonite ou fístulas (DANI & PASSOS, 2011).

A diarreia pode acompanhar a dor abdominal (sintoma principal) e é de intensidade moderada, geralmente intermitente, o sangramento fecal é pouco presente na DC, mas, quando presente, traduz comprometimento dos cólons (DANI & PASSOS, 2011).

A doença perianal pode se apresentar como: a) lesão de pele: maceração, erosão, ulceração e abscessos, pregas; b) lesão do canal anal: fissura, úlcera, estenose com induração; c) fístula: baixa (canal anal para a pele), alta (reto para a pele), retovaginal (DANI & PASSOS, 2011).

Sintomas Extraintestinais - Doença de Crohn:

O paciente pode apresentar febre, que aparece em 20 a 50% dos casos, seja pelo processo inflamatório em si ou pelas demais complicações da doença, podendo ser manifestação única ou predominante, levando, muitas vezes, à investigação exaustiva de febre de origem indeterminada. Outros sintomas extraintestinais comuns são: perda de peso, déficit de cresci-

mento, retardo da maturação sexual (DANI & PASSOS, 2011).

Manifestações sistêmicas, observe a **Figura 10.3** como fadiga, febre e emagrecimento são notadas na maioria dos pacientes com DC. Pode haver comprometimento de vários órgãos, mas os chamados órgão-alvo costumam ser articulações, pele e mucosas, olhos, fígado e rins (KUMAR, 2018).

Figura 10.3 Complicações da DC em outros sistemas

Osteoarticulares	Artropatia enteropática* Sacroileíte Espondilite anquilosante Clubbing Osteoporose*
Oculares	Episclerite* Uveíte*
Dermatológicas	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso
Urinárias	Cálculos de ácido úrico (pancolite, ileostomia)* Cálculos de oxalato (DC ileoterminal, ressecção)*
Pulmonares	Alveolite fibrosante
Hepáticas	Fígado gorduroso Hepatite crônica ativa Hepatite granulomatosa Cirrose
Vias biliares	Amiloidose Cálculos de colesterol (DC ileoterminal, ressecção)* Colangite esclerosante Colangiocarcinoma
Bucais	Ulceração aftoide
Hematológicas	Anemia (Fe, folato, B ₁₂)** Trombose venosa e arterial†
Constitucionais	Perda de peso** Retardo de crescimento**

*Piora na doença ativa.

†Complicação mais que associação.

Legenda: Na imagem podemos analisar possíveis manifestações sistêmicas na Doença de Crohn, de acordo com cada sistema e as complicações que podem acometer os portadores dessa doença.

Fonte: KUMAR, Vinay. Robbins Patologia Básica. Grupo GEN, 2018.

Sintomas Gastrointestinais - Retocolite Ulcerativa:

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal que está limitada ao intestino grosso (cólon) e ao reto. A inflamação na RCU é contínua, inicia-se no reto e se estende de maneira proximal pelo cólon (DANI & PASSOS, 2011).

A sintomatologia da RCU é variável e depende da extensão e intensidade das lesões. O início da doença pode ser insidioso ou abrupto, e a evolução é, em geral, crônica, com surtos de exacerbação intercalados com períodos de acalmia. O sintoma predominante é a diarreia, com inúmeras evacuações por dia, geralmente com fezes líquidas misturadas com sangue, muco e pus. Na fase aguda, em geral há dor em cólica no abdome, febre, perda de peso e mal-estar geral. Setenta e cinco por cento dos pacientes irão apresentar sintomas intermitentes e completa remissão entre os ataques. Em 5 a 15%, os sintomas serão contínuos, sem remissão, e 5 a 10% apresentarão apenas um surto sem sintomas subsequentes por mais de 15 anos. A gravidade do surto inicial irá ditar a conduta terapêutica; por isso, é essencial uma avaliação metódica para dimensionar adequadamente a doença (DANI & PASSOS, 2011).

Além disso, o curso clínico da RCU varia muito de paciente para paciente, alguns pacientes apresentam recidivas após 10 anos de diagnóstico e outros não (DANI & PASSOS, 2011).

Os sintomas apresentam variação na intensidade e duração, início insidioso e períodos assintomáticos intercalados. Os sintomas gastrointestinais mais comuns são: Reto (Proctite Ulcerativa); sangramento retal, urgência retal, tenesmo e diarreia, geralmente com sangue. O Sigmóide e o Cólon Descendente (Proctosigmoidite); além dos sintomas da Proctite Ulcerativa, os pacientes também apresentam dor abdominal no lado esquerdo inferior e diarreia com sangue e muco. Cólon Esquerdo (Colite Esquerda); dor abdominal no lado esquerdo, sangramento retal, diarreia com sangue e perda de peso. Todo o cólon (Pancolite); diarreia intensa e frequente com sangue, dor abdominal generalizada, fadiga severa, perda de peso significativa e febre (KUMAR, 2018).

Sintomas Extraintestinais - Retocolite Ulcerativa:

Aproximadamente 20% dos pacientes com RCU apresentarão manifestações extraintestinais. A artrite ou artralgia é a mais frequente, acometendo 10 a 20% dos casos. Geralmente, o envolvimento articular não produz deformações, é migratório, assimétrico, ocorrendo preferencialmente nas articulações dos joelhos, quadris, tornozelos e cotovelos. Em alguns casos, podem ocorrer sacroiliite e espondilite anquilosante, muitas vezes como primeira manifestação da doença. O envolvimento da pele e da mucosa oral ocorre em 4 a 20% dos pacientes. Na boca, as lesões são as aftas e acompanham a atividade da doença intestinal. O eritema nodoso ocorre em 2 a 4% dos casos. Caracteriza-se por lesões nodulares, avermelhadas, dolorosas, não ulceradas, com diâmetro de 1 a 5 cm, mais comumente nas regiões anteriores das pernas (DANI & PASSOS, 2011).

Em alguns casos, pode aparecer o pioderma gangrenoso. Surge em qualquer parte do corpo, sendo, entretanto, mais frequente nas áreas de maior trauma e de punção por agulhas. São úlceras grandes, profundas, com centro necrótico e geralmente infectadas. Em geral, dependem da atividade da doença, mas podem ocorrer mesmo após colectomia total. Várias outras lesões de pele, como vitiligo, vasculites, rosácea, alopecia, podem ocorrer (DANI & PASSOS, 2011).

Manifestações oculares acometem 1 a 10% dos pacientes, sendo as mais comuns episclerite, uveíte e irite. As duas últimas são graves, pois podem levar à cegueira. Os sintomas mais comuns são dor ocular, fotofobia, borramento da visão e cefaleia. Essas lesões podem preceder o início dos sintomas intestinais e não guardam relação com a atividade da doença (DANI & PASSOS, 2011).

O envolvimento hepático é relativamente frequente. De 15 a 50% dos pacientes apresentam alterações das provas de função hepática. Entretanto, pela sua gravidade, a manifestação mais preocupante é a colangite esclerosante. Ocorre em 1 a 5% dos pacientes com RCU. Caracteriza-se por astenia, prurido, icterícia, dor abdominal e febre (DANI & PASSOS, 2011).

Diagnóstico:

O diagnóstico das Doenças Inflamatórias Intestinais envolve um processo amplo de recursos clínicos e tecnológicos das equipes médicas, haja vista a dificuldade de diferenciar as duas patologias por semelhanças quanto à patogênese, bem como às manifestações clínicas delas. Contudo, é fundamental identificar os principais sinais e sintomas que compõem a História Clínica do paciente, avaliando-os junto ao exame físico do abdômen, como também das duas extremidades do trato gastrointestinal, a boca, com o fito de identificar a presença de lesões vegetantes típicas da Doença de Crohn, como a pioestomatite, pioderma gangrenoso e a queilite angular, e o ânus, pelo exame retal digital (SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019).

Nesse viés, a identificação de achados clínicos sugestivos das DIIs abre um longo repertório de exames para realizar um diagnóstico conclusivo acerca da presença e do prognóstico das patologias em questão. Desse modo, os principais métodos utilizados são exames laboratoriais, de sangue e de fezes, exames de imagem, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, e, por fim, as endoscopias e colonoscopias e suas variações (KHAKHATIBI *et al.*, 2020).

Exames laboratoriais:

Os exames laboratoriais se dividem em dois grupos, os com foco aos elementos disponíveis no sangue e àqueles de fezes. O primeiro desses busca a contagem das células sanguíneas, para confirmar a presença de anemia, trombose, redução dos níveis séricos de albumina e os relacionados ao perfil hepático: AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase). Outras alterações de relevância são: (1) a presença de biomarcadores inflamatórios, como a PCR (Proteína C Reativa) e (2) um VHS (Velocidade de Hemossedimentação) elevados (M'KOMA, 2022).

Também é utilizado marcadores sorológicos e genéticos, contudo esses apresentam grande probabilidade de falso negativo, pois os testes em questão apresentam sensibilidade baixa, entre 65% a 75% (ROSEN; DHAWAN; SAEED, 2016).

Os exames de fezes tem três objetivos principais, o primeiro deles é a identificação de sangue oculto (melena), a presença de agentes infecciosos (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* e *Clostridium difficile*), haja vista que tais bactérias patogênicas são marcadores específicos para disbiose, fator importante na etiopatogenia de tais enfermidades. O último desses é a procura de proteínas inflamatórias: a (1) lactoferrina e a (2) calprotectina fecal que é uma proteína antimicrobiana secretada pelos neutrófilos, sendo necessário a medição da calprotectina fecal pode ser feita tanto qualitativa quanto quantitativamente por meio de anticorpos monótonas. A **Tabela 10.1** apresenta os valores de referência para tais moléculas e seu significado clínico (SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019; ROSEN; DHAWAN; SAEED, 2016; LIU *et al.*, 2022).

Tabela 10.1 Valores de referência e interpretação para as Doenças Inflamatórias Intestinais

Proteína analisada	Faixa de normalidade	Significado clínico
Lactoferrina fecal	Valores inferiores a 50 mg/kg fezes;	Acima de 80% do valor de referência, é um indicativo de grande relevância para a presença de patologia inflamatória crônica.
	Valor médio de 18 µg/g;	Acima de 81% a 91% do valor de referência, é sugestivo das enfermidades.
Calprotectina fecal	A variação 10–34 µg/g é também dada como normal.	Acima de 89 a 91% do valor de referência, trata-se de uma condição avançada, com prognóstico ruim e grave.

Fonte: adaptado de Seyedian; Nokhostin; Malamir (2019); Liu *et al.* (2022); Khaki-Khatibi *et al.* (2020).

Ademais, vale destacar que resultados negativos nos exames laboratoriais não exclui absolutamente a presença de alguma DIIs, existem mais de 10% dos acometidos que têm resultados dentro das faixas de normalidade mesmo com a inflamação ativa. Logo, tais exames servem para consultar o estado geral do paciente,

confirmando a queixa clínica e auxiliando no diagnóstico (ROSEN; DHAWAN; SAEED, 2016).

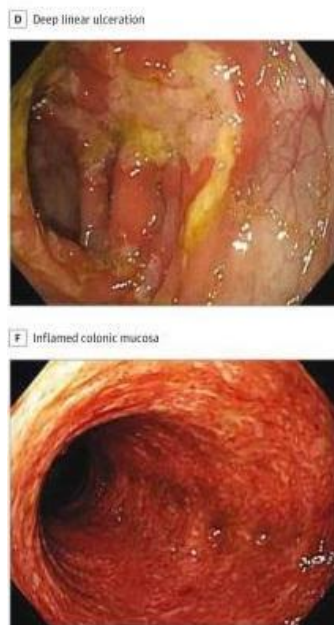
Exames de imagem:

São indispensáveis, principalmente, para traçar a conduta terapêutica, seja essa medica-

mentosa, seja cirúrgica. Os principais recursos utilizados são a Enterografia Transversal por Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, elas buscam evidenciar a presença de abscessos, fístulas e estenoses intestinais sendo muito eficazes por ter um manejo rápido, bem como apresentar imagens de alta resolução. Ainda há a possibilidade de utilizar Raio-X com bário, no entanto esse é pouco descrito na literatura científica atual (SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019; ROSEN; DHAWAN; Saeed, 2016).

A endoscopia e a colonoscopia são úteis para a visualização de áreas de inflamação, bem como para a retirada de fragmentos dos tecidos para estudo histopatológico. A sigmoidoscopia tem papel diagnóstico quando evidenciado a proctite e/ou paniculite dos intestinos, além de revelar tumores benignos (pólipos) pelo contínuo processo de dano-reparo no cólon terminal (Seyedian; Nokhostin; Malamir, 2019). Analise a **Figura 10.4**, nela há duas fotografias de cólons diagnosticados com as DIIs.

Figura 10.4 Endoscopias de crianças evidenciando as Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs)



Legenda: (D) achado conclusivo para a Doença de Crohn. Nota-se um processo inflamatório ativo de conteúdo muco-purulento, como também a presença de

uma úlcera linear; (F) achado conclusivo para Colite Ulcerativa. Veja a presença de hiperemia, perda do padrão vascular, com úlceras superficiais e aspecto de granulação.

Fonte: Rosen; Dhawan; Saeed (2016).

Tratamento:

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), composta principalmente por Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerativa (RCU), é caracterizada por uma inflamação crônica do trato gastrointestinal, levando a manifestações intestinais e extraintestinais que comprometem a qualidade de vida e podem ser incapacitantes. Devido ao aumento recente no número de casos de DII e à gravidade que a enfermidade pode ocasionar, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado fazem total diferença na recuperação do paciente. O tratamento consiste no uso de medicamentos imunossupressores como azatioprina, metotrexato, inibidores de JAK ou terapia biológica como antifator de necrose tumoral (TNF), anti-integrina e anti-interleucina. A cirurgia está indicada apenas em casos graves refratários ao tratamento clínico ou na presença de complicações (HENRIQUES *et al.*, 2022).

Apesar dos tratamentos para a DII serem seguros, o tratamento tem que ser estudado para cada paciente e os riscos de cada terapia devem ser medidos, visto que alguns dos tratamentos podem aumentar o risco de desenvolvimento de câncer (ACHUTHA *et al.*, 2023).

Terapias para DIIs associadas ao desenvolvimento de câncer:

Anti-TNFs:

A maior parte das pesquisas recentes concentra-se em pacientes com câncer que receberam tratamento anti-TNF. O TNF é um alvo terapêutico desejável em doenças inflamatórias imunomediadas devido ao seu papel crucial no desencadeamento da cascata pró-inflamatória. O TNF pode promover e inibir o crescimento

do tumor, por isso pode ser um desafio prever se as pessoas que recebem anti-TNF desenvolverão câncer. As primeiras pesquisas revelaram um risco marginalmente elevado de linfoma com o uso de anti-TNF (Lemaitre *et al.*, 2017). No entanto, uma revisão sistemática posterior descobriu que, com a monoterapia, este não era o caso. Existe um risco elevado de linfoma quando combinado com tiopurinas. Pacientes com câncer anterior que receberam terapia anti-TNF não aumentaram significativamente o risco de desenvolver câncer novo ou recorrente quando comparados aos controles, de acordo com uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. (MICIC *et al.*, 2019)

Metotrexato:

Tanto como agente antineoplásico quanto antiinflamatório, o metotrexato é frequentemente utilizado. Num estudo que comparou a eficiência de vários medicamentos modificadores da doença da artrite reumatóide, descobriu-se que o metotrexato apresenta um risco mais elevado de cancro do que os antagonistas do TNF, mas um risco menor do que as tiopurinas (Salliot *et al.*, 2009). No entanto, uma segunda investigação retrospectiva concluiu que o metotrexato é um factor de risco para doenças linfoproliferativas. Pacientes que recebem metotrexato para psoríase e artrite reumatóide têm uma chance ligeiramente maior de desenvolver melanoma e malignidades cutâneas de melanoma. No entanto, este risco não foi observado em pacientes com DII tratados com metotrexato (LONG *et al.*, 2012).

Tiopurinas:

As tiopurinas demonstram propriedades anti-inflamatórias através da inibição das células T. São mutagênicos porque impedem os mecanismos de reparo do DNA e causam mutações somáticas. Eles interrompem o processo de reparo do DNA, causam mutações somáticas e,

portanto, são considerados mutagênicos. Os genes supressores de tumor também são alterados por eles. As tiopurinas foram associadas a uma incidência consideravelmente maior de Linfoma não-Hodgkin e leucemia, de acordo com uma análise retrospectiva recente. Com um odds ratio (OR) de 3,22, um estudo de caso-controle aninhado do Reino Unido revelou uma baixa incidência comparável de linfoma em pacientes com DII tratados com tiopurina. As tiopurinas podem aumentar a suscetibilidade de uma pessoa ao câncer de pele, tornando o DNA mais sensível à luz ultravioleta. Em vários estudos de coorte, o tratamento com tiopurina em pacientes com DII também foi associado a um aumento da incidência de doenças malignas da pele, principalmente câncer de pele não melanoma (CPNMs) (HENRIQUES *et al.*, 2022) (Figura 10.5).

Figura 10.5 Risco de malignidade dos medicamentos usados para DIIs

Cancer Drugs	Lymphoma	Melanoma	NMSC	Lung cancer	Breast cancer
Thiopurine	Orange	Orange	Red	Orange	Orange
Methotrexate	Yellow	Yellow	Yellow	Orange	Orange
Anti-TNFs	Yellow	Red	Orange	Blue	Blue

Very high risk

Potential risk

Very low risk

No risk

Legenda: Na primeira coluna à esquerda, encontram-se os medicamentos mais usados nas DIIs. Na primeira linha, encontram-se os quadros de malignidade que os medicamentos usados podem causar. Relacionando as colunas e linhas, as cores representam os riscos de malignidade que cada terapia (Tiopurinas, Metotrexato e Anti-TNFs) pode causar: O azul representa “sem risco”; O amarelo representa “Baixo risco”; O laranja representa “Risco moderado”; O vermelho representa “Alto risco.”

Fonte: Achutha *et al.*, 2023.

Decisão de tratamento para pacientes com história prévia de câncer:

Quando comparados com pessoas sem história de câncer, os pacientes com DII têm uma probabilidade duas vezes maior de desenvolver um câncer novo ou recorrente, no entanto, foi demonstrado que este risco não está relacionado com o uso de medicamentos. A medicação anti-TNF e os produtos biológicos mais recentes não parecem estar associados a um risco aumentado de malignidade nova ou recorrente na DII, de acordo com dados recentes que parecem geralmente apoiar esta afirmação. Em comparação com a imunossupressão convencional, anti-TNF e sem imunossupressão, os pacientes que receberam tiopurinas apresentaram um aumento no câncer de pele não melanoma, mas nenhum risco aumentado de recorrência do câncer em geral. As diretrizes da Organização Europeia para a Colite de Crohn (ECCO) sugeriram que poderia ser excessivamente cauteloso, especialmente quando se considera a possibilidade de não tratar adequadamente a DII. A recomendação BSG 2019 IBD enfatiza que os produtos biológicos não devem ser desconsiderados em pacientes que já tiveram câncer e, em vez disso, recomenda fazer seleções individualizadas. De acordo com estudos observacionais, as pessoas com DII que tiveram cancro no passado não parecem ter um risco visivelmente maior de desenvolver cancro novo ou recorrente. Após um diagnóstico de cancro, as decisões de tratamento da DII são difíceis de tomar porque devem considerar o tipo de cancro, a sua história natural, o tempo entre o diagnóstico do cancro e o final do tratamento, a necessidade da decisão de tratamento da DII, a gravidade e o prognóstico da doença. a DII, bem como quaisquer alternativas disponíveis para produtos biológicos e imunossupressores. O tratamento com imunossupressores e anti-TNF normalmente deve ser adiado por pelo menos 2 anos em pa-

cientes com histórico de câncer; o adiamento deve ser aumentado para 5 anos em pacientes com cânceres com alto risco de recorrência, como câncer do trato urinário, câncer de endométrio, melanoma e câncer de pulmão. Em situações anteriores de linfoma relacionado ao E-BV, carcinoma relacionado ao papilomavírus humano ou câncer do trato urinário, as tiopurinas devem ser evitadas. Para cânceres com risco intermédio ou elevado de recorrência, como os do sistema urinário, do trato gastrointestinal, da leucemia e do mieloma múltiplo, a orientação consensual da ECCO sobre este tópico recomenda esperar 2 anos antes de iniciar a imunossupressão e talvez até 5 anos. (ACHUTHA *et al.*, 2023).

Decisão de tratamento para pacientes com câncer:

Quando uma nova doença maligna é descoberta, a maioria dos médicos muda a forma como a DII é tratada, especialmente interrompendo os imunossupressores e usando medicamentos anti-TNF com menos frequência. No entanto, mais evidências sugerem que os pacientes com DII ativa no momento do diagnóstico de câncer podem se beneficiar de medicação citotóxica para o tratamento da doença e experimentar a remissão. Com base em declarações de opinião de especialistas e diretrizes de tratamento que relatam a preocupação teórica sobre o agravamento dos resultados do câncer, os aminossalicilatos (ASAs) e os esteróides são considerados como a primeira opção se a DII não estiver bem controlada, apesar da quimioterapia para o câncer ativo, e os anti-TNFs são considerados como terapia de segunda linha em não respondedores. O tratamento da DII pode influenciar o desenvolvimento de doenças malignas. Descobriu-se que imunossupressores (azatioprina, metotrexato) e anti-TNFs afetam negativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida global no câncer colorretal. No en-

tanto, não há ligação entre as malignidades e os linfomas que se desenvolvem após a terapia anti-TNF e um pior estágio diagnóstico ou pior prognóstico. A suspensão de anti-TNF nesta situação é aconselhada por diretrizes de especialistas porque vários estudos de indivíduos com mieloma ativo ou recente encontraram um risco de progressão para melanomas invasivos quando anti-TNF foram usados. Não está claro se o metotrexato tem problemas comparáveis no prognóstico tumoral ou na progressão tumoral. O uso de metotrexato não pareceu afetar a sobrevida específica do linfoma, mas o prognóstico foi menos favorável do que o do linfoma na população em geral. No entanto, dosagens substanciais de metotrexato são atualmente utilizadas para tratar algumas doenças malignas, tais como tumores da mama e do tracto urinário. A suspensão das tiopurinas durante o tratamento ativo do câncer é totalmente justa, dados os riscos potenciais associados às alterações do DNA e à mielossupressão. Devido ao seu impacto no tumor e nos sintomas associados a ele, os oncologistas frequentemente optam por usar corticosteróides como tratamento de primeira linha, uma vez diagnosticado um surto de DIIs. No entanto, existem algumas evidências que sugerem que os esteróides também podem aumentar a resistência das células tumorais à apoptose e diminuir a vigilância imunológica. Além disso, alguns estudos de base populacional indicam um risco maior de linfomas não melanoma em pessoas que tomam corticosteróides prolongados, mas não está claro se esse risco está relacionado à gravidade da DII subjacente. Apesar disso, os corticosteróides são geralmente considerados uma alternativa mais segura aos imunossupressores. Os anti-TNFs podem atualmente servir como uma opção alternativa, apesar da falta de ensaios comparáveis comparando esteróides e anti-TNFs na terapia da DII não controlada em

pacientes com câncer em tratamento. Após a terapia contra o câncer, os ASAs e a nutrição enteral podem ser possibilidades para surtos mais leves da doença (ACHUTHA *et al.*, 2023).

Perspectivas futuras:

Para a prevenção e identificação precoce do câncer na população em geral, bem como nos pacientes com DIIs, os programas de rastreio de tumores são ferramentas cruciais e eficazes. Os dados sobre a sua eficácia, no entanto, provêm de estudos retrospectivos de caso-controle e de séries de casos. Ainda não existem ensaios clínicos randomizados que demonstrem uma vantagem definitiva da colonoscopia na DII. Foi demonstrado que a cromoendoscopia combinada com biópsias focalizadas aumenta a taxa de identificação de displasia. A incerteza envolve a função de tecnologias mais recentes, como a endomicroscopia e a imagem de banda estreita. Para determinar sua posição no algoritmo de triagem, são necessários testes. Mais pesquisas são necessárias para determinar os melhores métodos de triagem para câncer do trato urinário, intestino delgado e colangiocarcinoma. Será fascinante determinar se os fenótipos da DII estão particularmente em risco de desenvolver subtipos de câncer na perspectiva do tratamento personalizado. No futuro, isto tornará mais fácil a adaptação individual tanto das recomendações de rastreio como das abordagens terapêuticas (ACHUTHA *et al.*, 2023).

Dietoterapia:

As pessoas diagnosticadas com as Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) enfrentam um risco nutricional importante. Por isso, é fundamental a realização da triagem e avaliação nutricional para identificar sinais de desnutrição e de possíveis deficiências de micronutrientes no momento do diagnóstico, além de avaliações regulares durante o acompanhamento, o que

possibilita intervenções adequadas para corrigir essas carências (BISCHOFF *et al.*, 2023).

Pacientes com DII constituem um público de alto risco para desnutrição, podendo ocorrer tanto na Retocolite Ulcerativa-RCU quanto na Doença de Crohn-DC e sua prevalência em pacientes com DII varia entre 20% e 85% (BER *et al.*, 2021). Porém, a desnutrição é mais prevalente na DC em comparação a RCU (LIN; MICIC, 2021), isso acontece na DC devido à capacidade da doença afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, ao contrário da RCU, que é restrita ao cólon e tem poucos efeitos de má absorção (Bischoff *et al.*, 2023), no entanto, alguns estudos demonstraram que os índices de prevalência de desnutrição aumentam em pacientes com RCU conforme a gravidade da doença (WEI *et al.*, 2023).

A etiologia da desnutrição na DII é multifatorial, assim como as suas manifestações. A redução da ingestão alimentar pela presença de sintomas gastrointestinais, como diarreia, anorexia, dor abdominal, náuseas, vômitos, perda de apetite, aumento da taxa metabólica basal causada por inflamação, má absorção resultante de uma integridade da barreira intestinal prejudicada, peristaltismo intestinal acelerado, diminuição da função de transporte epitelial intestinal e crescimento excessivo de bactérias intestinais são alguns fatores desencadeadores da desnutrição (WEI *et al.*, 2023).

Assim, é de suma importância que a desnutrição seja corrigida, pois ela interfere no tratamento da doença, agrava o prognóstico, aumenta as taxas de complicações e o risco de mortalidade, além de impactar negativamente na qualidade de vida (Bischoff *et al.*, 2023), portanto sendo necessário a monitoração e avaliação nutricional dos pacientes de forma periódica (FLORES *et al.*, 2016).

A inflamação do trato gastrointestinal interfere na qualidade de vida e no estado nutricional

das pessoas com doenças intestinais inflamatórias. A alimentação pode estar envolvida na indução da inflamação, como também na sua remissão (Hou *et al.*, 2011). De acordo Sahu *et al.* (2021), certos alimentos têm efeitos protetores contra Doenças Inflamatórias Intestinais (DII): fibras dietéticas, aleitamento materno exclusivo até os 6 meses, vitamina C, frutas, vegetais e ácidos graxos ômega-3. Em contrapartida, outros alimentos podem aumentar a incidência das DII: dietas ricas em carboidratos refinados e pobres em fibras, fast foods, leite de vaca, aditivos e conservantes alimentares, aumento da gordura saturada e ácidos graxos ômega-6.

A dietoterapia representa um papel fundamental e importante no tratamento de pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs). Isso compreende a implementação de estratégias para a prevenção e o tratamento da desnutrição, evitando as deficiências de micronutrientes e prevenindo as reincidências após períodos de remissão (BISCHOFF *et al.*, 2023).

Embora não exista uma dieta específica que induza à remissão da DII, há abordagens terapêuticas que controlam efetivamente os sintomas e gerenciam a desnutrição, auxiliadas por aconselhamento nutricional individualizado (Bischoff *et al.*, 2023). As recomendações nutricionais dos pacientes com DII são semelhantes às da população saudável, isto é, preferir alimentos in natura e saudáveis, limitando o consumo a longo prazo de alimentos ricos em açúcar, gordura e pobre em frutas e vegetais, que elevam o risco de desenvolver obesidade, além de estar correlacionada a um estado pró-inflamatório e ao aumento da permeabilidade intestinal (SAHU *et al.*, 2021).

De acordo com a diretriz ESPEN, a oferta de energia deve ser de 30 a 35 kcal/kg/dia, o que significa que as necessidades energéticas dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) são semelhantes às da população saudável.

vel. No entanto, as necessidades proteicas devem ser mais elevadas durante a fase ativa da DII, devido à resposta proteolítica e catabólica. Nessa fase, a ingestão de proteínas deve ser aumentada para 1,2 a 1,5 g/kg/dia em adultos, o que difere da recomendação para a população geral. Durante a remissão, as necessidades proteicas geralmente se aproximam das recomendadas para indivíduos saudáveis, cerca de 1 g/kg/dia em adultos. É fundamental que pacientes com DII sejam avaliados regularmente quanto a deficiências de micronutrientes, tanto na fase ativa quanto na de remissão, e que quaisquer déficits específicos sejam corrigidos de forma adequada (BISCHOFF *et al.*, 2023).

Quando a alimentação oral for insuficiente para atender as necessidades energéticas e proteicas do paciente na fase ativa da DII, principalmente em decorrência inapetência, náuseas, vômitos e dores abdominais, que levam a diminuição da ingestão alimentar, devem ser consideradas terapias nutricionais orais (suplementos). Se persistir baixa ingestão com suplementos, devem ser ponderadas terapias nutricionais enterais através de uma sonda nasogástrica ou nasoentérica. A nutrição enteral (NE) é indicada para pacientes com trato gastrointestinal funcional e que apresentam dificuldade de deglutição. Além disso, em situações mais complicadas, em que o intestino não consegue absorver todas as necessidades nutricionais, a NE deve ser considerada com nutrição parenteral (NP) suplementar (Bischoff *et al.*, 2023). A nutrição parenteral também é indicada em alguns casos cirúrgicos, em qualquer paciente que é intolerante à NE, em quem a nutrição não pode ser mantida pela via enteral ou, também, quando há complicações, como vazamento anastomótico ou fístula intestinal de alto débito (BISCHOFF *et al.*, 2023).

Na Doença de Crohn (DC), para pacientes que apresentam estenose intestinal, especial-

mente com sintomas obstrutivos, pode ser recomendada uma dieta com textura adaptada, preferindo purês ou líquidos e evitando alimentos ricos em fibras insolúveis. Porém em casos graves, a alimentação enteral distal (pós-estenose) pode ser uma alternativa (BISCHOFF *et al.*, 2023).

Para o manejo da diarreia, baseado em conhecimentos atuais sobre a influência de certos alimentos e seus componentes na motilidade gastrointestinal e no tempo de trânsito, é possível elaborar recomendações que não sejam tão complexas quanto dietas restritivas. Alimentos ricos em gordura e fibras insolúveis podem diminuir o tempo de trânsito gastrointestinal, piorando os casos de diarreia. O consumo excessivo de bebidas alcoólicas, bebidas açucaradas, bem como da cafeína, também exacerbam a diarreia. A bebida alcoólica pelo efeito laxativo devido absorção incompleta, bebida açucarada por desencadear diarreia osmótica, e a cafeína pode estimular ou intensificar o peristaltismo, prolongando assim o tempo de trânsito (FORD, 2023; SASSON; ANANTHAKRISHNAN; RAMAN, 2021).

Dessa maneira, são viáveis substituições alimentares para melhorar a tolerância a alguns alimentos, como optar pelo consumo de leite sem lactose e com baixo teor de gordura, bem como escolher iogurtes e queijos de baixo teor de gordura. Bebidas vegetais, tais como as de soja, aveia, amêndoas e amendoim demonstram uma melhor tolerabilidade quando comparadas ao leite integral (Ford, 2023). Ademais, práticas alimentares como o porcionamento e fracionamento das refeições ao longo do dia, e o equilíbrio na ingestão de fibras, com atenção para evitar o consumo excessivo de fibras insolúveis, podem contribuir para o controle da diarreia.

Nessa perspectiva, vegetais devidamente cozidos, descascados e sucos de frutas coados

são mais facilmente tolerados durante essa fase (Ford, 2023). Entretanto, a exclusão desses alimentos ricos em fibras insolúveis, não deve ser definitiva, ao desaparecer os sintomas, eles podem ser reintroduzidos de maneira gradativa com auxílio de orientação de um nutricionista (FORD, 2023; SASSON; ANANTHAKRISHNAN; RAMAN, 2021).

Os alimentos prebióticos, ressaltando as fibras solúveis, principalmente os oligossacarídeos e polissacarídeos não amido, entre os mais conhecidos estão oligofructose, lactulose, inulina, galacto-oligossacarídeos (Flores *et al.*, 2016), podem ser recomendados para DC e RCU. (Bischoff *et al.*, 2023). Nesse contexto, a suplementação de fibras solúveis (e.g. psyllium), desempenha um papel significativo no manejo da diarreia. Esse efeito benéfico é atribuído às propriedades de retenção de água dessas fibras, que são facilmente fermentadas no cólon e têm a capacidade de formar uma substância viscoelástica no trato gastrointestinal e melhorando a consistência das fezes (Gill *et al.*, 2021). Além disso, os prebióticos promovem a fermentação bacteriana gerando ácidos graxos de cadeia curta-AGCC (butirato, acetato e propionato), que por sua vez promovem a saúde intestinal, por serem substrato energético e estimularem a proliferação celular da mucosa intestinal (NEUMAN & NANAU, 2012; WGO, 2017).

A perda de massa magra entre os pacientes com DII é comum e bastante presente. Sendo importante prevenir e tratar essa perda, assim o tratamento da sarcopenia na DII, vai além da ingestão adequada de proteínas, é preciso que os pacientes em remissão devem ser incentivados à prática de atividade física, incluindo treinamento de resistência para recuperação de massa muscular, força e desempenho (Bischoff *et al.*, 2023). Para pacientes com DII que apresentam anemia por deficiência de ferro, recomendada a suplementação de ferro, sendo

ferro oral é preferível para casos leves e em pacientes com DII clinicamente inativa, enquanto o ferro intravenoso é indicado para pacientes com DII ativa, intolerância ao ferro oral, hemoglobina abaixo de 100 g/L e falta de resposta a agentes estimuladores da eritropoiese (Bischoff *et al.*, 2023). Para os pacientes com DII obesos é importante oferecê-los orientações para a redução de peso durante as fases de remissão estável, com a incorporação de treinamento de resistência.

Severo *et al.* (2023) realizaram um estudo no Brasil mostrou que o aumento do consumo de alimentos in natura ou minimamente processados, como frutas, está associado à diminuição do estresse oxidativo, ressaltando a importância desses alimentos pelas suas atividades anti-inflamatórias. Dessa maneira, é recomendada uma dieta saudável, rica em frutas e hortaliças, com baixo consumo de alimentos ultraprocessados e gorduras, e preferência por proteínas magras de origem animal. Assim, para diminuir a inflamação e evitar recidivas, recomenda-se reduzir a ingestão de gorduras saturadas e trans, evitar adoçantes artificiais contendo sucralose ou sacarina, e priorizar carnes brancas e ovos sem adição excessiva de gordura. Cortes magros de carnes vermelhas são preferíveis, e carnes processadas devem ser evitadas (FORD, 2023; LEVINE *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais, com destaque para a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa, abordadas nesse capítulo, consistem em uma condição inflamatória crônica com etiologia multifatorial que varia desde aspectos genéticos e imunológicos a aspectos da microbiota intestinal e hábitos de vida do paciente, sendo mais prevalente em locais com índices de industrialização e desenvolvimento mais elevados, com manifestações clínicas diversas, afe-

tando principalmente o trato gastrointestinal, com sintomas como diarreia, fezes sanguinolentas e cólicas abdominais intensas, além de poder apresentar sintomas extraintestinais, como espondiloartroses e patologias oftalmológicas, sendo uma enfermidade bastante debilitante.

Conclui-se que a compreensão dos aspectos epidemiológicos das DIIs é fundamental para orientar políticas de saúde pública que visem melhorar o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e a qualidade de vida dos pacientes com DII no Brasil, além de que a realização de uma boa anamnese, caracterizando os sintomas e investigando o histórico familiar e os hábitos do paciente, bem como a realização de testes la-

boratoriais com marcadores inflamatórios, como a Calprotectina Fecal, e exames de imagem, sobretudo a Colonoscopia, atuam de forma crucial na elucidação e no monitoramento dos casos, bem como na colaboração para tratamento adequado e cuidado na abordagem dos doentes.

Portanto, faz-se imperativo a adesão de condutas multidisciplinares para o controle e o rastreio da doença, aproximando conceitos de Saúde Coletiva dentro das Ciências Médicas, com o fito de reduzir a prevalência da doença no país, como também o investimento maciço em infraestrutura de qualidade que garanta diagnóstico precoce e tratamento adequado para os pacientes acometidos pela Doença de Crohn ou pela Retocolite Ulcerativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHUTA V, DESAI KM. Estratégias atuais de tratamento para pacientes com doença inflamatória intestinal em risco de desenvolver câncer: uma revisão abrangente. *J Coloproctol (Rio J)* [Internet]. 2023 julho;43(3):227–34. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772787>
- BER, Y. GARCÍA-LOPEZ, S.; GARGALLO-PUYUELO, C. J.; GOMOLLÓN, F. Small and Large Intestine (II): Inflammatory Bowel Disease, Short Bowel Syndrome, and Malignant Tumors of the Digestive Tract. *Nutrients*, v. 13, n. 7, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072325>.
- BISCHOFF, S. C. *et al.* ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, v. 42, n. 3, p. 352–379, 2023.
- BURISCH, J.; MUNKHOLM, P. Epidemiologia da doença inflamatória intestinal. *Jornal Escandinavo de Gastroenterologia*, v. 50, n. 8, p. 942–951, 2015.
- CLEYNEN *et al.*, Inherited Determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The lancet*, v.387, p156-167, 2016. doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-0.
- COSNES J, GOWER-ROUSSEAU C, SEKSIK P, CORNOT A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055. PMID: 21530745.
- DANI, R.; PASSOS, M. C. F. *Gastroenterologia Essencial*, 4ª edição. Grupo GEN, 2011. E-book. ISBN 978-85-277-1970-4. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-1970-4/>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- FALCÃO, P. L. and CAMPOS T. P. R. The role of regulatory T cells, interleukin-10 and in vivo scintigraphy in autoimmune and idiopathic diseases – Therapeutic perspectives and prognosis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 63 (12) . Dec 2017. doi.org/10.1590/1806-9282.63.12.1090.
- FARO, C. C. P de; FILHO, T. B. do N; LISBOA, B. B. S. S; SOARES, M. C. T; TORRES, L. V. F; SILVEIRA, V. F. C; CRUZ, D. C da. ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HOSPITALARES E CLÍNICAS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS NO BRASIL. *Research Society and Development*, 13(3):e7913344837 DOI:10.33448/rsd-v13i3.44837
- FLORES, C.; DALL'ALBA, V.; ALVES, B. C. Doenças inflamatórias intestinais. In: OLIVEIRA, A. M.; SILVA, F. M.; DALL'ALBA, V. *Dietoterapia nas doenças gastrintestinais do adulto*. Rio de Janeiro: Rubio. p. 153-168, 2016
- FLYNN S, EISENSTEIN S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019 Dec;99(6):1051-1062. Doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31676047.
- FORD, C. K. Nutrition Considerations in Patients with Functional Diarrhea. *Current Gastroenterology Reports Springer*, v. 25, n.9, p.198-203, 2023. doi: 10.1007/s11894-023-00878-5
- FUCILINI, Luiza Maria Pilau *et al.* EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN A BRAZILIAN REFERRAL CENTER. *Arquivos de Gastroenterologia* [online]. 2021, v. 58, n. 04 [Accessed 24 June 2024], pp. 483-490. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-87>.
- GILL, S. K. *et al.* Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology Nature Research*, v.18, n.2, p.101-116, 2021. doi: 10.1038/s41575-020-00375-4
- HENRIQUES DP, OLIVEIRA RR de, VANNI J, LIMA HP de, OTITI JV, NEVES FRM, *et al.*. USO DE MEDICAMENTOS COMPLEMENTARES E ALTERNATIVOS EM PACIENTES BRASILEIROS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2022 julho;59(3):375–82. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202203000-68>.
- HOLD, G. L, *et al.* Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014 February 7; 20(5): 1192-1210.

HOU J.K. *et al.* Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal Gastroenterology*, v106, p.563-573, 2011.

KHAKI-KHATIBI, F. *et al.* Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:556-565. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.025. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32818491; PMCID: PMC7431395.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LEMAITRE M, KIRCHGESNER J, RUDNICH A, *et al.* Associação entre uso de tiopurinas ou antagonistas do fator de necrose tumoral isoladamente ou em combinação e risco de linfoma em pacientes com doença inflamatória intestinal. *JAMA* 2017; doi: 318(17):1679–1686

LEVINE, A. *et al.* Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. v.18, n.6, p.1381-1392, 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.046.

LIN A, MICIC D. Nutrition Considerations in Inflammatory Bowel Disease. *Nutr Clin Pract*. v.36, n.2, p.298-311, 2021. <https://doi.org/10.1002/ncp.10628>.

LIU, D. *et al.* Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev*. 2022 Sep;42(5):1856-1887. doi: 10.1002/med.21893. Epub 2022 May 23. PMID: 35603998; PMCID: PMC10321231.

LIU, J. Z. *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations, *Nat Genet*. 2015 Sep; 47(9): 979–986. Jul, 2015. doi: 10.1038/ng.3359.

LOFTUS, E. V.; SANDBORN, W. J. Epidemiologia da doença inflamatória intestinal. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte*, v. 31, n. 1, 2002.

LONG MD, MARTIN CF, PIPKIN CA, HERFARTH HH, SANDLER RS, KAPPELMAN MD. Risco de câncer de pele melanoma e não melanoma entre pacientes com doença inflamatória intestinal. *Gastroenterologia* 2012;143(02):390–399.e1

MAK, W.Y.; ZHAO, M.; NG, S.C.; BURISCH, J. A epidemiologia da doença inflamatória intestinal: o Oriente encontra o Ocidente. *Jornal de Gastroenterologia e Hepatologia*, v. 35, p. 380-389, 2020.

MICIC D, KOMAKI Y, ALAVANJA A, RUBIN DT, Sakuraba A. Risco de recorrência de câncer entre indivíduos expostos à terapia com fator de necrose antitumoral: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(01):e1–e11

M'KOMA, A. E. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Apr 21;58(5):567. doi: 10.3390/medicina58050567. PMID: 35629984; PMCID: PMC9144337.

MOLODECKY, N. A., SOON, I. S., RABI, D. M., GHALI, W. A., FERRIS, M., CHERNOFF, G., BENCHIMOL, E. I., PANACCIONE, R., GHOSH, S., BARKEMA, H. W., KAPLAN, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.e42. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001

NEUMAN, M.G., NANAU, R.R. Inflammatory bowel disease:role of diet, microbiota, life style.*Transl Res*, v.160, n. 1, p.29-44,2012

NG, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0

OLIVEIRA, M. D; MARQUES A. A. F. P. O. R; SOUZA, I. A; FERNANDES, T. A. Perfil epidemiológico dos casos de doença inflamatória intestinal no Tocantins de 2018 a 2022, *Revista de Patologia do Tocantins*, 2024, 11(1).

PIOVANI, D. *et al.*, Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An Umbrella review of meta-analyses.

Journal of gastroenterology, 2019.

QUARESMA, A. B., DAMIAO, A. O. M. C., COY, C. S. R., MAGRO, D. O., HINO, A. A. F., VALVERDE, D. A., PANACCIONE, R., COWARD, S. B., NG, S. C., KAPLAN, G. G., & KOTZE, P. G. (2022). Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *Lancet regional health. Americas*, 13, 100298. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100298>

ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); FAUSTO, N. (ed.). *Patologia Básica* 9ª ed, 2013.

ROSEN, M. J.; DHAWAN, A.; SAEED, S. A. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015 Nov;169(11):1053-60. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1982. PMID: 26414706; PMCID: PMC4702263.

SAAD-HOSSNE, R. Publicações sobre doenças inflamatórias na Arquivos de Gastroenterologia. *Arq. Gastroenterol.*, v. 58, n. 4, p. 275-280, out.-dez. 2021.

SAHU, P.; KEDIA, S.; AHUJA, V.; TANDON, R. K. Diet and nutrition in the management of inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.*, v. 40, n. 3, p. 253-264, jun. 2021. DOI: 10.1007/s12664-021-01163-x.

SALLIOT C, HEIDJE V.D.D. Segurança a longo prazo da monoterapia com metotrexato em pacientes com artrite reumatóide: uma pesquisa sistemática da literatura. *Ann Rheum Dis* 2009;68(07):1100–1104

SANTOLIN, L. *et al.* Doença de Crohn - uma Revisão. *CUADERNOS DE EDUCACIÓN Y DESARROLLO*, v.15, n.12, p. 15973-15994, 2023.

SASSON, A. N.; ANANTHAKRISHNAN, A. N.; RAMAN, M. Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v.19, n.3, p.425-435, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.054>.

SEVERO, J. S. *et al.* Phase angle values and ultra-processed food consumption are associated with changes in oxidative stress in inflammatory bowel disease patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 57, p. 10–20, 2023.

SEYEDIAN, S. S.; NOKHOSTIN, F.; MALAMIR, M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019 Apr-Jun;12(2):113-122. doi: 10.25122/jml-2018-0075. PMID: 31406511; PMCID: PMC6685307.

SIDIQ, T. *et al.* Nod2: A Critical Regulator of ileal Microbiota and Crohn's Disease. *Frontiers in immunology*, 2016. doi.org/10.3389/fimmu.2016.00367

SILVEIRA, M. B. da .; RONCHETE, C. F. ASPECTOS PSICOLÓGICOS ACARRETADOS PELA DII – DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL- DOENÇA DE CROHN. *Revista Ciência & Saúde em Foco*, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 105–120, 2024. Disponível em: <https://faculdebrasilacrista.edu.br/revista/index.php/cienciaesaude/article/view/93>

WEI, W.; YAN, P.; WANG, F.; BAI, X.; WANG, J.; LI, J.; YU, K. Malnutrition Defined by the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) Criteria in Hospitalized Patients with Ulcerative Colitis and Its Association with Clinical Outcomes. *Nutrients*, v. 15, n. 16, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15163572>.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION Probióticos e prebióticos. *Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia*. Outubro de 2017



Capítulo 11

ATRESIA ESOFÁGICA: UMA REVISÃO SOBRE A ANOMALIA CONGÊNITA, SUAS IMPLICAÇÕES E AVANÇOS TERAPÊUTICOS RELACIONADOS

ANA LARA DOS SANTOS COLARES¹
LEONARDO VICTOR FORTE DA SILVA¹
MARIA HÉLIA FERNANDES CAMPOS PINTO¹
CARLOS FILIPE LAZZARIN RAMOS¹
ISABEL FELIPE VÁSQUEZ¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
LUÍS FELIPE CARVALHO PEREIRA¹
MARÍLIA MAIA NASCIMENTO²
MATEUS SOARES DE SANTANA³
MARIA DAS DORES ROLIM DE OLIVEIRA⁴

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Discente – Medicina do Centro Universitário Santa Maria – UNIFSM, Cajazeiras, Paraíba, Brasil.*
3. *Discente – Medicina da Universidad Central Del Paraguay – UCP, Ciudad del Este, Paraguay.*
4. *Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Atresia esofágica; Má-formação; Gastroenterologia.

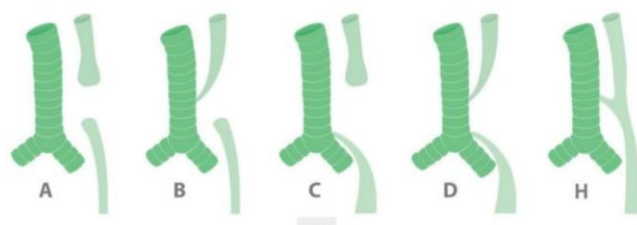
DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.11

INTRODUÇÃO

Atresia é um vocábulo de origem grega que conceitualmente remete à imperfuração. No caso da Atresia Esofágica (AE), o esôfago, tubo muscular que permite a chegada de alimentos ao estômago, está separado em duas porções incomunicáveis entre si, com a porção proximal do esôfago imperfurada e descontínua em relação ao esôfago distal (PRIBERAM, 2024; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

A obstrução da luz esofágica e a divisão do órgão em dois segmentos isolados de modo recíproco estão associados a falhas no desenvolvimento do intestino anterior durante o desenvolvimento embrionário. Geralmente, tais alterações são decorrentes de um desvio no septo traqueoesofágico e da separação incompleta entre esôfago e tubo laringotraqueal, além de poder ser resultado de uma falha na recanalização esofágica durante a 8ª semana de desenvolvimento. A AE é a anomalia congênita mais comum do esôfago e é classificada em 5 tipos (ABCDE), segundo a classificação de Gross, evidenciados na **Figura 11.1** (PRIBERAM, 2024; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

Figura 11.1 Variantes anatômicas e Classificação da Atresia Esofágica (ABCDE), segundo Gross



Legenda: Atresia de esôfago sem fístula TE (A) - 8%; Atresia de esôfago com fístula TE proximal (B) - <1%; Atresia de esôfago com fístula TE distal (C) - 87%; Atresia de esôfago com fístula proximal + distal (D) - <1%; Fístula TE em forma de H sem atresia (E) - 4%.

Fonte: Adaptada de Trocado; Nogueira-Silva; Correia-Pinto, 2016.

A AE trata-se de uma anomalia relativamente comum, com incidência estimada de 1 para 3.500 nascidos vivos e na maioria dos casos se manifesta com Fístula Traqueoesofágica (FTE), uma comunicação anômala entre esôfago e traqueia, associada. Essa condição pode vir acompanhada também das síndromes *VACTERL* ou *CHARGE*, onde se observam malformações congênitas em outros órgãos, como coluna vertebral, coração, rins, órgãos genitais, orelhas, membros, ânus e retardo do desenvolvimento mental e físico. Vale destacar ainda que, o feto, quando manifesta AE, é incapaz de deglutir líquido amniótico, dificultando assim sua excreção normal e favorecendo um acúmulo desnecessário deste, circunstância que resulta no polidrâmnio, que é um dos sinais sugestivos da patologia que pode ser verificado ainda no pré-natal (SANTIAGO; GUTIERRE; COSTA, 2022).

Ao nascimento, a princípio, os bebês com AE parecem saudáveis, mas é possível notar a salivação excessiva, a tosse e regurgitação instantânea após alimentação oral, além de ser impossível a passagem de uma sonda através do órgão para o estômago, uma evidente sugestão da condição. A taxa de sobrevivência aumenta em conformidade com a maturidade do recém-nascido, sendo, portanto, significativas as chances de um indivíduo com mais de 2 kg e sem anomalias cardíacas, sobreviver a uma cirurgia corretiva. Todavia, à medida que ocorre redução da massa, há anomalias cardíacas ou outras malformações graves de modo concomitante, a sobrevivência reduz consideravelmente (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

Devido às origens em comum dos tratos digestivo e respiratório, essa distorção no desenvolvimento pode estar associada a problemas respiratórios, como traqueomalácia, malformação laríngea e broncopulmonar. Isso vem sendo amplamente pesquisado, já havendo re-

latos de que o comprometimento da função pulmonar é comum naqueles que passaram por reparação cirúrgica da AE, e a obstrução das vias aéreas permanece como padrão dominante. Há também documentação clínica do surgimento de adenocarcinoma esofágico, esôfago de Barrett e outros problemas no TGI naqueles que enfrentam a AE, sendo essencial a vigilância desses indivíduos diante de ameaças metaplásicas (LEJEUNE *et al.*, 2021; VERGOUWE *et al.*, 2018; TULLIE *et al.*, 2021).

Nesta perspectiva, este capítulo busca revisar e explorar não apenas os fundamentos clínicos da condição, mas também os mais recentes avanços no que concerne a técnicas cirúrgicas e estratégias de tratamento que têm revolucionado o cuidado desses pacientes nos últimos anos. Ao mergulharmos na epidemiologia, classificação, base embriológica, tratamento e diagnóstico da Atresia Esofágica, esperamos proporcionar uma visão abrangente e atualizada, essencial para profissionais da saúde dedicados a melhorar a qualidade de vida de crianças afetadas por esta condição desafiadora.

MÉTODO

A metodologia se deu através da realização de revisão de literatura de artigos científicos disponibilizadas nos bancos de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), sem definição de filtro temporal. Além disso, com o objetivo de aprofundar e contextualizar o tema abordado, foram consultados sites oficiais do Ministério da Saúde e literatura cinzenta.

As palavras-chave utilizadas na barra de pesquisa dos bancos de dados citados foram "Atresia", "Esophageal", "Etiology", "Epidemiology", "Clinical", "Manifestations", "Diagnosis" e "Treatment", ademais foram utilizadas as expressões booleanas "AND" and "OR" para

combinar os termos e aumentar a gama de resultados disponíveis.

Os critérios de inclusão utilizados foram: (a) artigos disponíveis em língua inglesa, espanhola ou portuguesa; (b) artigos disponibilizados de forma integral e gratuita; e (c) artigos que fogem ao tema central da pesquisa. Ademais, foram excluídos comentários e cartas ao editor, além de textos que não envolviam o alvo do presente estudo.

A análise dos trabalhos científicos envolveu a leitura primária dos títulos e resumos. Após isso e excluídos os que não se encaixam na premissa da revisão, cada artigo foi examinado e suas características foram colocadas em uma planilha referenciando o ano de publicação, autores, base de dados pertencente e a revista em que foi publicado. A reunião dos dados levantados foi feita no *software Microsoft Office Word*, e as informações foram analisadas de maneira crítica com base no escopo do estudo. O processo de construção do trabalho foi realizado por meio de uma supervisão descritiva e quantitativa dos artigos selecionados, e os resultados dessa análise foram apresentados de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia:

No ser humano, os sistemas respiratório e digestório apresentam um ponto de desenvolvimento em comum na embriogênese do organismo. Tanto o esôfago quanto a traqueia derivam do intestino anterior do embrião. Entre a quarta e a quinta semanas do desenvolvimento embrionário, há a formação do divertículo laringotraqueal, também conhecido como broto pulmonar, o qual irá crescer rapidamente no sentido caudal e dará origem a todo o sistema respiratório inferior, originalmente localizado ventralmente à parte caudal do intestino ante-

rior, em altura próxima ao início do esôfago (PERIN *et al.*, 2017).

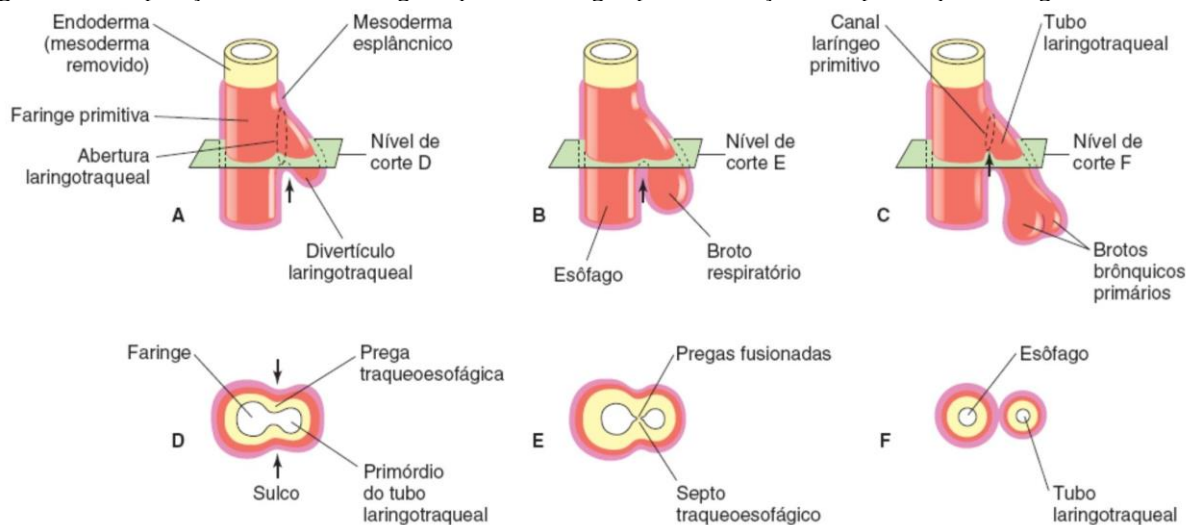
O esôfago desenvolve-se ligeiramente caudal à faringe, também a partir do intestino anterior, e é separado da traqueia pelo septo traqueoesofágico. Esse órgão inicialmente é encurtado, mas conforme ocorre o crescimento e reposicionamento dos demais órgãos, em especial do coração e dos pulmões, ele se torna rapidamente alongado. Todo esse processo formativo acontece por volta da 4ª semana de gestação e é concluído relativamente na 7ª semana, quando o endoderma se prolifera e oblitera, parcialmente ou por completo, a luz esofágica, ocorrendo retorno da luz ao final da 8ª semana, quando se concretiza uma recanalização (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

Em condições normais, há a formação de pregas traqueoesofágicas longitudinais, nessa abertura original de comunicação entre respiratório e digestório, que darão início ao processo de separação entre os sistemas. Nesse sentido, as referidas formações vão em direção à linha média, de encontro uma a outra, de modo que possam se fundir e formar o septo traqueoesofágico, o qual irá separar o intestino anterior em uma porção mais ventral, representada pelo tubo laringotraqueal, e uma porção mais

dorsal, pelo esôfago (Pinheiro; Simões; Pereira, 2012). Todo esse processo pode ser visualizado didaticamente na **Figura 11.2**.

Na Atresia Esofágica, o septo traqueoesofágico é formado em uma posição anormal, apresentando-se desviado posteriormente em relação ao seu local esperado e interrompendo a passagem do lúmen esofágico. Essa ocorrência causa a separação incompleta entre esôfago e tubo laringotraqueal, resultando em ruptura da anatomia esofágica e em fístula traqueoesofágica concomitante. Em casos de AE sem a ocorrência de FTE (que representa cerca de 6% a 8% dos casos de AE), a condição costuma ser relacionada a uma falha na recanalização esofágica, a qual normalmente ocorreria por volta da oitava semana do desenvolvimento embrionário, após a proliferação das células endodérmicas da região e a obliteração da luz esofágica. Devido a esta falha no processo de recanalização esofágica, pode ocorrer a separação do tubo muscular em duas porções incomunicáveis, com a porção proximal do esôfago fechado (em "fundo cego") e separado do remanescente distal do esôfago normalmente subdesenvolvido (CLARK, 1999; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

Figura 11.2 Separação entre tubo laringotraqueal e esôfago após a formação do septo traqueoesofágico



Legenda: Figuras ABC: evidenciam a região do intestino anterior na qual ocorre a formação do divertículo laringotraqueal, também conhecido como broto respiratório, o qual será alongado em sentido caudal e a partir do qual o sistema respiratório inferior será originado. Figuras DEF: representam um corte transversal na altura indicada pelas imagens ABC, nas quais pode ser verificada a formação das pregas traqueoesofágicas, que quando fusionadas resultam na formação do septo traqueoesofágico, culminando, por fim, na separação entre esôfago e tubo laringotraqueal.

Fonte: Moore; Torchia; Persaud (2021).

Apesar de ainda existirem lacunas para a compreensão da etiopatogenia da EA/TEF, essa condição é considerada uma doença multifatorial complexa, com envolvimento de fatores genéticos e ambientais. Estatisticamente, em 6% a 10% dos pacientes uma síndrome genética definida pode ser diagnosticada, sendo portanto a causa base da manifestação da AE, e os outros 90% dos casos permanecem com etiologia a esclarecer. Dentre essas síndromes, ressalta-se a Síndrome de Feingold, a qual é consequência de mutações germinativas ou deleções do gene MYCN no cromossomo 2p24.1. Ela é a causa mais frequente de atresias gastrointestinais síndrômicas familiares e cerca de 30% a 40% dos pacientes com diagnóstico de síndrome de Feingold apresentam EA/TEF. Além dela, vale citar ainda a Síndrome de CHARGE e a Síndrome Anofltálmica-Esofágica-Genital (PERIN *et al.*, 2017; JONG *et al.*, 2010).

Anormalidades cromossômicas e deleções em vários *loci* cromossômicos têm sido encontradas em alguns casos, incluindo 22q11, 13q distal, 17q21.3-q24.2 e 16q24.1, nos quais ge-

nes como NOG, TBX4, FOXF1, MTHFSD e FOXC2 estão localizados. Outras síndromes, alterações cromossômicas e genéticas, bem como de fatores de transcrição e de moléculas de sinalização vêm sendo estudados e correlacionados à AE, mas conclusões sólidas necessitam de mais evidências. Ademais, alguns fatores ambientais foram sugeridos para a etiopatogenia dessa condição, como exposição materna ao metimazol, hormônios sexuais exógenos, álcool materno, tabagismo e doenças infecciosas, exposição ao diabetes materno no primeiro trimestre gestacional e mães mais velhas podem ter um risco maior de ter um filho com EA. Essas associações, porém, carecem de mais pesquisas para que sejam apontadas de forma consistente (JONG *et al.*, 2010; SHAW-SMITH, 2010).

Epidemiologia:

A Atresia Esofágica (AE) ocorre com a incidência de aproximadamente 1 caso a cada 2500-3500 nascidos vivos no mundo. Tal patologia pode ocorrer de forma isolada, mas em

cerca de 50% dos casos, outras malformações congênitas podem estar associadas, dentre elas: defeitos cardiovasculares (29% dos nascidos A-E), geniturinários (14%) e anorretais (14%). Vale ressaltar que cerca de 86% dos casos de AE estão associados com a formação de fístula traqueoesofágica entre esôfago distal e traqueia, cerca de 7% são de AE isolada (sem formação de fístulas) e 4% FTE sem AE (TOKARSKA *et al.*, 2022).

A grande maioria dos casos de AE são esporádicos/não-sindrômicos, embora um pequeno número dentro desse grupo não familiar esteja associado com anormalidades cromossômicas. Dessa maneira, casos sindrômicos de AE são menos comuns quando comparados à patologia de etiologia não associada às síndromes. Além disso, casos da doença são de 2 a 3 vezes mais comuns em gêmeos e após o nascimento de um filho que desenvolveu a condição, o risco para a ocorrência da condição em um segundo filho aumenta discretamente, em torno de 1% (SPITZ, 2007).

Até meados de 1940, a mortalidade pelo quadro mencionado era próxima de 100%. Atualmente, com uma melhor compreensão acerca da condição, um manejo mais adequado e os avanços terapêuticos relacionados a esse quadro, o referido índice encontra-se abaixo de 10% e a grande maioria dos pacientes sem malformação grave concomitante sobrevive. No contexto brasileiro, segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, a ocorrência AE com ou sem FTE em nascidos vivos foi de 1,176/20000 durante o período de 2012 a 2022, totalizando 1845 crianças nascidas com a condição no país durante o período compreendido. Quando comparado com a incidência mundial da AE, verifica-se que os dados nacionais estão bem abaixo do esperado, o que pode indicar possível subnotificação nos dados oficiais do país (SPITZ, 2007; BRASIL, 2023).

Manifestações Clínicas:

Os sintomas associados à AE são decorrentes de dois mecanismos principais: a ausência de conexão entre o esôfago e o estômago e a presença de fístula comunicando o referido órgão com o trato respiratório. A perda da comunicação do trato digestório propicia a tosse, a hipersalivação excessiva (sialorréia) e os engasgos, tendo em vista que os alimentos não seguem o fluxo correto e acabam ativando os mecanismos pré-esofágicos para melhorar a deglutição e evitar a broncoaspiração. Além disso, a presença da FTE possibilita a comunicação entre os alimentos e líquidos ingeridos com o sistema respiratório. Essa situação facilita os diversos sintomas respiratórios relacionados com a AE, como a tosse, sufocamento, cianose e pneumonia aspirativa de repetição (GERSON, 2023; COSTA, 2002) (**Figuras 11.3 e 11.4**).

Figura 11.3 Manifestação de Cianose na Atresia Esofágica



Legenda: Nos casos de AE, a presença de fístula traqueoesofágica possibilita a passagem de substâncias entre os sistemas respiratório e digestório, as quais podem obstruir a passagem de ar no sistema respiratório, cursando com engasgos e sufocamento. Essa obstrução nas vias aéreas, a qual prejudica a respiração, ocasionando má oxigenação sanguínea e hipóxia, é responsável pela manifestação da cianose, caracterizada por uma coloração azulada ou acinzentada da pele, mucosas e unhas.

Fonte: Secretaria da Saúde do estado da Bahia (2022).

Figura 11.4 Manifestação da Sialorréia na Atresia Esofágica



Legenda: Há ocorrência de hipersalivação, também conhecida como sialorréia, devido ao esôfago proximal estar encurtado e incomunicável com as porções inferiores do trato digestório.

Fonte: Farmácia Saúde (2017).

Atresia de esôfago sem fístula (A):

Nesse subtipo, o quadro respiratório é menos grave e inicia-se tardiamente. O abdômen encontra-se escavado pela ausência tanto de alimentos para digestão no estômago, quanto pela permanência do ar inspirado na via aérea (COSTA, 2002).

Atresia de esôfago com fístula (B, C, D e E):

Os principais sinais da tipo D foram engasgo e tosse durante a alimentação, pneumonias de repetição e ausência de ganho de peso. Esses sintomas são comuns a todos os pacientes que apresentam a FTE, por isso muitos neonatos com AE tipo D são diagnosticados erroneamente com AE tipo C (FENG *et al.*, 2023).

Na atresia tipo E todos os lactentes apresentaram uma combinação de tosse e engasgo e/ou cianose durante a alimentação. Os pacientes apresentaram sintomas sobrepostos, como pneumonias recorrentes (100%), crises de tosse

e engasgo após as mamadas (88,8%) e retardo de crescimento (77,7%). Outros sintomas menos comuns são constipação (44,4%) e distensão abdominal (33,3%) pela presença de ar no estômago devido a FTE distal (tipo C e D) (TIWARI *et al.*, 2021; FIGUEIRÊDO *et al.*, 2005).

Malformações associadas são encontradas em 52% dos indivíduos com AE, sendo doenças cardíacas e anomalias vasculares os defeitos mais descritos, afetando, respectivamente, 43% e 9% das crianças. Nesse sentido, manifestações clínicas decorrentes de outras anomalias que frequentemente vêm associadas à Atresia Esofágica também podem estar presentes nesses indivíduos (PORCARO *et al.*, 2017).

Associação de VACTERL:

A associação de VACTERL é vista em 10% a 30% dos pacientes com EA/TEF, assim, é importante estar atento a essa condição, pois seus sinais têm chances consideráveis de se manifestar em pacientes com AE. A condição é caracterizada pela presença de alterações congênitas em diversos sistemas sem um fator desencadeante comum. A combinação de pelo menos 3 das seguintes alterações são necessárias para realizar o diagnóstico, incluindo defeitos vertebrais (V), anais (A), cardíacos (C), traqueoesofágicos (TE), renais (R) e de membros (L). Dos componentes do VACTERL, as vértebras/costelas e o sistema cardiovascular são mais comumente afetados em combinação com EA/TEF (Valência *et al.*, 2020; Lee, 2018, Porcaro *et al.*, 2017). Observe o **Tabela 11.1** para compreender a taxa de incidência de cada alteração

Tabela 11.1 Principais sintomas associados à associação de VACTERL

Incidência	Sistema
60-90%	Vertebral (V)
55-90%	Atresia Anal (A)
40-80%	Cardíaco (C)
50-80%	Traqueoesofágico com ou sem atresia (TE)
50-80%	Renal (R)
40-55%	Membros (L)

Fonte: Adaptado de Lee (2018).

Diagnóstico:

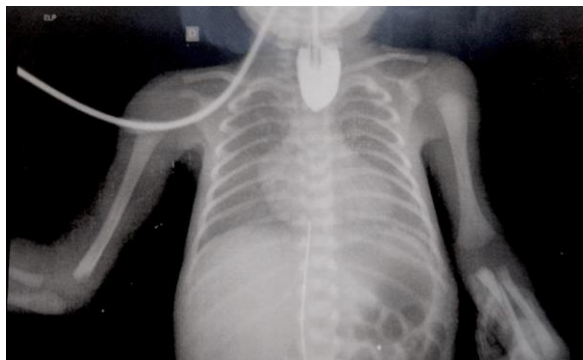
É sabido pela literatura médica que o diagnóstico da atresia esofágica é feito após as primeiras horas de nascimento do RN, mas existem sinais que podem ser observados ainda durante o período gestacional. Deste modo, é crucial o acompanhamento médico neste importante período para a saúde materna-fetal (FIGUEIRÊDO *et al.*, 2005).

Nessa vereda, é importante citar que o esôfago não é costumeiramente visto na ultrassonografia obstétrica ou mesmo na morfológica, contudo a presença de aumento do líquido amniótico (polidramnia) e a ausência ou redução da bolha gástrica são indicadores de anomalias do trato gastrointestinal, incluindo a Atresia Esofágica. A dilatação do fundo cego da porção proximal do esôfago atrésico, conhecido como o “*sinal da bolsa superior*”, pode ser observada, em alguns casos, durante a deglutição fetal na 32ª semana de gestação aproximadamente. Somado à ultrassonografia, pode ser realizada uma ressonância magnética, na qual o critério diagnóstico se baseia em não visualizar a porção intratorácica do esôfago. Devido ao alto percentual de falsos positivos quando as imagens são analisadas de forma isolada, ultrassonografia e ressonância magnética são modalidades de exames de imagem complementares nesta condição. Contudo, mesmo com avanços em tecnologia de imagem, não há método diagnóstico pré-natal ideal para essa condição (PINHEIRO; SIMÕES; PEREIRA, 2012).

Logo após o nascimento do bebê, é possível observar um quadro de salivação excessiva, aerada, acompanhada ou não com algum quadro de engasgo. Nesse sentido, podemos realizar a inserção de uma Sonda Nasogástrica (SNG). Sendo notada interrupção na passagem da SNG após a inserção de 11cm, em média, esta circunstância constitui indicativo de que aquele bebê possui a Atresia de Esôfago. Como método auxiliar, pode-se solicitar a realização de uma radiografia simples de tórax e abdômen. Vale ressaltar que é importante solicitar não somente a radiografia torácica, mas também radiografia abdominal, sendo crucial para diferenciar se é uma atresia com ou sem a presença de fístulas, visto que uma alta presença de flatos abdominais está atrelado a atresias (BARROS *et al.*, 2021).

Como sempre escutamos na prática médica, a clínica é soberana. Pacientes com atresia esofágica apresentarão dificuldade de deglutir a salivagem, tosse persistente, refluxo gastroesofágico, desconforto respiratório e, em casos mais graves, cianose. Um importante marcador de morbi-mortalidade, tendo em vista que o sistema imunológico do RN é imaturo, é a ocorrência de pneumonias por broncoaspiração, sendo este fator crucial para que haja uma pronta intervenção médica na resolução do agente causador, a atresia esofágica (BARROS *et al.*, 2021) (**Figura 11.5**).

Figura 11.5 Radiografia de tórax e abdome superior, após contraste via oral, evidenciando Atresia Esofágica.



Legenda: Verifica-se a porção proximal do esôfago atrésico encurtado, dilatado e em “fundo cego”, incomunicável com a porção distal do esôfago. Nesse caso clínico, também houve presença de ar em todo o tubo digestivo, fechando o diagnóstico de Atresia Esofágica do tipo C: com presença de fístula traqueoesofágica entre traqueia e esôfago distal. É a forma mais comum em que a AE ocorre (tipo C).
Fonte: Lobo & Alvares, 2020.

Tratamento:

Após receber o diagnóstico, é possível que a criança necessite de intubação como abordagem das vias aéreas, para melhor ventilação e aspiração das secreções que podem estar presentes devido à comunicação entre esôfago e traqueia. Além de uma abordagem terapêutica no intuito de estabilizar o paciente, pode ser necessária a profilaxia com antibióticos devido ao risco de desenvolvimento de infecções e também a implementação de dieta parenteral para não sobrecarregar o trato gastrointestinal disfuncionante. Por ser uma condição anatômica anômala, decorrente de má formação congênita, o tratamento farmacológico não é viável. Nesse sentido, essa patologia só é revertida através de um processo cirúrgico (BALDWIN & YADAV, 2023).

A cirurgia pode ser realizada após 24 horas de estabilização do paciente. Os critérios de inclusão na cirurgia, principalmente, pelo método da toracoscopia, são individualizados de acordo com as características daquele paciente que necessita do procedimento. Muitos profissionais

da área orientam que esse tipo de abordagem cirúrgica seja realizado em pacientes que pesem > 2000g, pois neonatos que possuem peso menor que o apresentado tendem a apresentar o espaço da caixa torácica pequeno, o que dificulta que a técnica da toracoscopia seja aplicada corretamente. Diante de estudos apresentados, o tratamento realizado com uma idade maior ou igual a 1 dia de vida tem sido o tratamento padrão (DINGEMANN *et al.*, 2013).

Os procedimentos mais utilizados são a toracotomia aberta e a toracoscopia videoassistida, essa menos invasiva que a cirurgia aberta e com prognóstico semelhante. A abordagem cirúrgica por vídeo consiste na anastomose dos segmentos que estão separados, feita usualmente por um tubo nasogástrico utilizado para facilitar a sutura ao atravessar as duas extremidades distanciadas. Essas, se não tensionadas, serão submetidas à técnica descrita (Patkowsk *et al.*, 2009). Do contrário, o procedimento cirúrgico requer a utilização da técnica de Foker, que usa suturas de tração nas extremidades esofágicas e lentamente as aproxima (Baldwin & Yadav, 2023). Se o distanciamento entre as partes proximais e distais do esôfago com atresia é grande, onde mais se observa nos tipos A e B, o esôfago deve ser alongado e ter suas partes unidas. Se a distância for curta, como ocorre no caso de atresia tipo C, a anastomose deve ser realizada nos primeiros dias de vida (GOHDA *et al.*, 2024).

A medicina tem avançado para a melhoria do manuseio dessa patologia em âmbito cirúrgico. Técnicas de melhoria da extensão mecânica têm surgido e dentre elas destaca-se o alongamento esofágico intraluminal (ILESE). A técnica tem sua aplicação relacionada ao tratamento pós-gastrostomia e consiste na inserção de um *bougie* na bolsa proximal do esôfago através da cavidade oral, sendo aplicada uma força longitudinal para baixo para alongar o

comprimento através de uma combinação de alongamento do tecido e crescimento do mesmo. Foi classificada como um método para o prolongamento do esôfago proximal e distal da Atresia Esofágica de Longo Prazo, capaz de reconstruir a continuidade esofágica usando tecido do próprio órgão e com eficácia de 93,7% (ZHANG *et al.*, 2024).

Independente da técnica utilizada existem complicações pós-operatórias comuns. Dentre as de curto prazo, que se relacionam frequentemente ao tratamento, estão associadas a escapes alimentares no lugar da anastomose e estenose. Mesmo após o sucesso da cirurgia é possível que o lactente tenha sua evolução associada a disfagia, devido a deficiência na motilidade do segmento esofágico distal em 17 a cada 20 neonatos que foram submetidos ao procedimento e o predispõe ao surgimento de Refluxo Gastroesofágico (RGE). Dessa forma, a conduta adequada consiste em seguir o protocolo para o controle do RGE, a partir do uso de terapia supressora de ácidos e em casos mais graves aplicar a fundoplicadura de Nissen (KRISHNAN *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

Esse capítulo foi elaborado para apresentar as diversas nuances que permeiam a Atresia

Esofágica, além de resumir de forma eficaz os inúmeros avanços e descobertas que atualmente possibilitam uma significativa melhoria na abordagem desse cenário clínico. Com estas breves explicações sobre a AE, espera-se contribuir com a ampliação dos conhecimentos do público-alvo sobre esse tema tão importante, porém ainda obscuro, especialmente quando se discute a etiopatogenia, dado que mais da metade dos casos permanece sem uma causa específica determinada.

Dessa forma, devido à AE ser uma anomalia congênita, uma abordagem multidisciplinar é necessária para o manejo adequado. Desde os primeiros sintomas até o tratamento cirúrgico e o acompanhamento a longo prazo, é crucial uma equipe médica bem coordenada para garantir o melhor prognóstico e desfecho possível para o paciente. Avanços significativos na técnica cirúrgica, nos cuidados intensivos neonatais e nas estratégias de manejo pós-operatório têm contribuído significativamente para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Portanto, à medida que a pesquisa continua a ampliar a compreensão da etiologia e explorar novas abordagens terapêuticas e estratégias de cuidado, há esperança de que futuros avanços possam oferecer ainda mais benefícios para o bem-estar a curto e a longo prazo dos pacientes com Atresia Esofágica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATRESIA. In: PRIBERAM dicionário. Brasil, 2024. Disponível em: <https://dicionario.priberam.org/atresia> Acesso em: 16 junho 2024.

BAHIA. Secretaria da Saúde do Estado. Projeto Alerta Vermelho - Teleconsultoria Especializada. Salvador, 2022. Disponível em: <https://telessaude.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2023/01/Projeto-alerta-vermelho-Final.pdf>. Acesso em: 20 Jun 2024

BALDWIN, D.; YADAV, D. Esophageal Atresia. StatPearls, Treasure Island, FL, 25 jul. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560848/>. Acesso em: 20 Jun 2024.

BARROS, L. S. B. *et al.* Correção cirúrgica da atresia de esôfago: resultados e implicações. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 07, Vol. 11, pp. 150-170. Julho de 2021. ISSN: 2448-0959. DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/resultados-e-implicacoes

BRASIL, Ministério da Saúde. TabNet Win32 3.0: Nascidos vivos - Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso em: 20 Jun 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. TabNet Win32 3.2: Anomalia ou Defeito Congênito em Nascidos Vivos - SINASC. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/Anomalias/anomabr.def>. Acesso em: 20 Jun 2024.

CLARK, D. C. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. American Family Physician, v. 59, n. 4, p. 910–916, 919–920, 15 fev. 1999.

DE JONG, E. M. *et al.* Etiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: “mind the gap”. Current gastroenterology reports, v. 12, p. 215-222, 2010. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0108-1>.

DINGEMANN, C., URE, B. M. Minimally invasive repair of esophageal atresia: an update. *Eur J Pediatr Surg.* 2013. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1347914>.

DONOSO, F., HEDENSTROM, H., MALINOVSKI, A., E LILJA, H. Pulmonary function in children and adolescents after esophageal atresia repair. *Pediatric pulmonology*, 55(1), 206–213. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24517>.

COSTA, C. D. Malformações Congênitas Do Esôfago. Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, n. 2, p. 38–44, 2002. FARMÁCIA SAÚDE. Sialorreia. 2017. Disponível em: <https://farmaciasaude.pt/sialorreia/>. Acesso em: 20 Jun 2024.

FENG, C. *et al.* Diagnosis and management of congenital type D esophageal atresia. *Pediatric surgery international*, v. 39, n. 1, 10 out. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-023-05519-6>.

FIGUEIRÊDO, S. DA S. *et al.* Atresia do trato gastrointestinal: avaliação por métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*, v. 38, n. 2, p. 141–150, abr. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842005000200011>.

FILHO, A. A. M. *et al.* Atresia de Esôfago: Protocolo do Sistema de Gestão de Qualidade. Universidade Federal do Ceará: Maternidade Escola Assis Chateaubriand. Fortaleza, Ceará. 25 agos. 2022. Acesso em: 19 jun. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/aceso-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/neonatalogia/pro-med-neo-007-atresia-de-esofago.pdf>.

GERSON, J. B. Atresia esofágica e fístula traqueoesofágica. MSD Manuals, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/defeitos-cong%C3%AAnitos-do-aparelho-digestivo/atresia-esof%C3%A1gica-e-f%C3%ADstula-traqueoesof%C3%A1gica>. Acesso em: 21, junho de 2024.

GOHDA, Y. *et al.* Thoracoscopic primary repair is useful for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula in neonates with low body weight. *Pediatric Surgery International*, v. 40, n. 1, p. 149, 3 jun. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-024-05724-x>.

GOMES, Y. Y. N. Atresia do esôfago: experiência de vinte anos em um centro de referência. 58p. Dissertação (Mestrado em Cuidados Intensivos e Paliativos). Programa de Cuidados Intensivos e Paliativos - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/188835/PCIP0045-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Acesso em: 17 jun 2024.

HALL, N. J. *et al.* A Minimally Interventional Approach to Oesophageal Atresia Repair With Early Enteral Feeding is Safe, Optimises Neonatal Outcomes, and Reduces Resource use. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 59, n. 1, p. 6-9. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2023.09.026>.

KRISHNAN, U. *et al.* ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, v. 63, n. 5, p. 550-570, 2016. DOI 10.1097/MPG.0000000000001401. PMID: 27579697.

LEE, S. Basic Knowledge of Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia. *Advances in Neonatal Care*, v. 18, n. 1, p. 14–21, fev. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/anc.0000000000000464>.

LEJEUNE, S. *et al.* Esophageal atresia and respiratory morbidity. *Pediatrics*, v. 148, n. 3. 2021. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-049778>.

LOBO, B. B. P. & ALVARES, B. R. Atresia de esôfago com fístula do segmento distal para a árvore tráqueo brônquica.. Dr.Pixel. Campinas: Dr Pixel, 2020. Disponível em: <https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/atresia-de-esofago-em-recem-nascido-diagnostico-radiologico>. Acesso em: 26 Jun. 2024.

MOORE, K. L; TORCHIA, M. G.; Embriologia Clínica. 10.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 708p.

MOORE, Keith L.; TORCHIA, Mark G.; PERSAUD, T.V.N.. Embriologia clínica. 11. ed RIO DE JANEIRO: Grupo GEN, 2021, 470 p.

MARCDANTE, K. Nelson Princípios de Pediatria. [Rio de Janeiro]: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788595155398. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595155398/>. Acesso em: 20 jun. 2024.

OLIVEIRA, K. C. P. *et al.* Aspectos terapêuticos e nutricionais de neonatos submetidos a correção de atresia esofágica. *Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem*, v. 10, n. 31, p. 35-44, 2020. <https://doi.org/10.24276/rrecien2020.10.31.35-44>.

PATKOWSKI, D. *et al.* Thoracoscopic repair of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, v. 19, n. S1, p. s19-s22, 2009.

PERIN, S., MCCANN, C. J., BORRELLI, O., DE COPPI, P., & THAPAR, N. Update on Foregut Molecular Embryology and Role of Regenerative Medicine Therapies. *Frontiers in pediatrics*, 5, 91. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00091>

PINHEIRO, P. F., SIMÕES E SILVA, A. C., PEREIRA, R. M. Current knowledge on esophageal atresia. *World journal of gastroenterology*, v. 18, n. 28, p. 3662–3672, 2012 <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i28.3662>

PORCARO, F. *et al.* Respiratory problems in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 43, p. 1-9, 2017. <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-017-0396-2>.

SANTIAGO, F. C. G.; GUTIERRE, G. P. A. L.; COSTA, J. S. Atresia de esôfago com fístula traqueoesofágica distal e anomalia anorretal alta com fístula reto uretral – bulbar. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.8, n.9, p. 62648-62654, sep., 2022. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n9-146>.

SHAW-SMITH, C. Genetic factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: roles for FOXF1 and the 16q24. 1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. *European journal of medical genetics*, v. 53, n. 1, p. 6-13, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2009.10.001>

SPITZ, L. Oesophageal atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 2, n. 1, 11 maio 2007.

TIWARI, C. *et al.* Congenital H-type tracheo-oesophageal fistula: an institutional review of a 10-year period. *Journal of Mother and Child*, v. 24, n. 4, p. 2-8, 2021. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20202404.d-20-00004.

TORASKA, K.; ROGULA, W.; TOKARZ, A.; TARSA, M.; URBAN, W.; GÓRECKI, W. Guidelines for treatment of esophageal atresia in the light of most recent publications. *Pol Przegl Chir.* 2022. 95(1):39-45. DOI:10.5604/01.3001.0015.8208

TROCADO V.; BARROSO C.; NOGUEIRA-SILVA C.; CORREIA-PINTO J. Atresia Esofágica: Um Desafio do Diagnóstico Pré-natal ao Tratamento Cirúrgico. *Gaz Med [Internet]*. v. 3, n. 321. p. 112-117, Fev. 2018. Acesso em: 26 de junho de 2024. DOI: <https://doi.org/10.29315/gm.v3i3.103>.

TULLIE, L. *et al.* Barrett's oesophagus and oesophageal cancer following oesophageal atresia repair: a systematic review. *BJS open*, v. 5, n. 4, p. zrab069, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab069>.

VALENCIA, N. A. T.; PARDO, M.; LLANOS, J.; SIERRA, L.; ALARCÓN, Y.. Asociación VACTERL de presentación inusual: reporte de caso. *Revista Med, [S.L.]*, v. 28, n. 1, p. 59-67, 11 set. 2020. Universidad Militar Nueva Granada. DOI: <http://dx.doi.org/10.18359/rmed.3217>.

VERGOUWE, F. W. T. *et al.* Four cancer cases after esophageal atresia repair: time to start screening the upper gastrointestinal tract. *World journal of gastroenterology*, v. 24, n. 9, p. 1056, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i9.1056>.

ZHANG, N. *et al.* Experience in the treatment of long-gap esophageal atresia by intraluminal esophageal stretching elongation. *Frontiers in Pediatrics*, v. 12, p. 1367935, 2024. DOI: 10.3389/fped.2024.1367935.



Capítulo 12

COLANGITE AGUDA: ASPECTOS CLÍNICOS-DIAGNÓSTICOS DA PATOLOGIA

FRANCISCO DAVI BATISTA DE OLIVEIRA¹
JOÃO LUCAS ARAÚJO ALCOFORADO¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
LARISSA MARA AGUIAR COELHO¹
MARIA LETÍCIA DIÓGENES RODRIGUES¹
MARIA LUIZA OLIVEIRA DELMONDES¹
VITÓRIA ELEN MELO VIEIRA¹
HELLEN LÚCIA MACEDO CRUZ²
JORGE ANDRÉ CARTAXO PEIXOTO²

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

Palavras Chave: Colangite Aguda; Doença; Gastroenterologia.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.12

INTRODUÇÃO

A vesícula biliar é um órgão anexo ao fígado e compõe o sistema digestivo no terço médio, sendo responsável pelo armazenamento da bile produzida através do metabolismo da bilirrubina pelo parênquima hepático. Nesse sentido, a bile tem consistência líquida, aspecto verde-amarelado e sua composição é predominantemente de água, sais biliares, colesterol e bilirrubina. A princípio, a substância tem função de emulsificar de gorduras, logo, participa da absorção e da digestão dos colesterol e vitaminas lipossolúveis quando é lançada pelo ducto colédoco até o intestino delgado pela ampola de Vater (GUYTON; HALL; HALL, 2021).

A distribuição da bile passa por toda uma estrutura canalicular, nomeada de “árvore biliar”, e esse evento ocorre pelo transporte/fluxo nos ductos biliares, anatomicamente, distribuídos em ductos hepáticos direito e esquerdo, hepático comum, cístico (ascendentes) e o colédoco (descendente) após a contração da vesícula. O comprometimento da passagem da substância biliar, seja por obstrução total ou parcial (estenose) é associada a doenças de teor inflamatório possuem alta mortalidade se não tratada com rapidez clínica, como a Colangite que será a doença foco deste estudo (ZIMMER & LAMMERT, 2015).

A Colangite é uma doença inflamatória das vias biliares e tem como etiologia principal uma infecção secundária por bactérias, Gram negativas e anaeróbicas, que normalmente não habitam o trato gastrointestinal. Ainda assim, a enfermidade pode ser classificada em aguda, biliar primária, autoimune relacionada à IgG4 ou esclerosante primária de acordo com o perfil de acometimento e causa primordial do quadro clínico (VIRGILE & MARATHI, 2023).

A Colangite Aguda (CA), é mais descrita dentro da literatura científica - *embora na atua-*

lidade seja pouco prevalente no cotidiano das equipes médicas - ela se destaca como a principal dentre os outros tipos, devido ao seu alto percentual de mortalidade - cerca de 50% dos indivíduos sem tratamento adequado. É causada tipicamente por uma obstrução do ducto biliar comum e esse bloqueio resulta num aumento da pressão biliar que predispõe a reprodução bacteriana no interior do canal (Tsou *et al.*, 2023). As principais bactérias, responsáveis pelo processo infeccioso, encontradas em pacientes com achados clínico-laboratoriais da Colangite Aguda são: a *Escherichia coli*, a *Klebsiella* e a *Pseudomonas* (JAIN & JAIN, 2006).

Outra designação para a doença é Colangite Ascendente por o perfil de acometimento anatômico das vias biliares. Vale destacar que ela costuma ser secundária à Coledocolitíase, ou seja, à colestase mecânica subjacente, devido à regressão de microrganismos e endotoxinas no percurso na formação de um biofilme nos cálculos biliares sintetizados a partir do colesterol (Swidsinski & Lee, 2001). Sua apresentação clínica envolve sinais e sintomas de febre, dor abdominal, sobretudo, em hipocôndrio direito, e icterícia, conjunto esse denominado de Tríade de Charcot (VIRGILE & MARATHI, 2023).

Além disso, a doença pode ocorrer por outras condições que causem estenoses das vias citadas e, por conseguinte, um refluxo colangiovenoso ou colangiolinfático, como as parasitoses intestinais que percorrem o órgão hepático no seu ciclo de vida, a exemplo da Fasciola Hepática, a Ascaridíase e a Teníase, os quais esses parasitas (ou seus ovos) atuam como obstrutores mecânicos (ALIZADEH, 2017).

Epidemiologicamente, a Colangite Aguda tem dois grupos de risco principais, o primeiro deles são os indivíduos de regiões em desenvolvimento com amplo acesso a doenças parasitárias e saneamento precário, bem como os sujeitos que expressam a Anemia Falciforme, pois

existe a possibilidade da Colestase Intra Hepática Aguda (CIHA) por isquemia dos sinusóides hepáticos adjacente à falcização das hemácias, promovendo a balonização do hepatócito e colestase intracanalicular (Domingues *et al.*, 2020). Por fim, o padrão de acometimento se dá majoritariamente em mulheres, na proporção de 10:1 (mulher/homem), acima de 40 anos, com maior incidência na faixa dos 55 anos de idade (ARAUJO *et al.*, 2023).

Atualmente não existe um exame que seja padrão ouro para o diagnóstico da doença, entretanto, a apresentação clínica do paciente, reunida a marcadores de colestase configuram o principal caminho para o diagnóstico da patologia. Autores destacam o uso da Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE), porém além de altamente específica tem altos custos, poucos profissionais habilitados e, por ser invasiva, apresenta vários riscos à saúde do paciente (BABAJIDE *et al.*, 2022).

A presente revisão de literatura objetivou resgatar aspectos da etiologia da Colangite Aguda, enfatizando o processo de patogênese da enfermidade, bem como reúne as principais manifestações clínicas, critérios e exames utilizados para diagnóstico e a sua abordagem clínico-cirúrgica. Ademais, foram inseridos dados epidemiológicos de relevância clínica que traçam um perfil de acometimento da doença.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura através de publicações científicas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), no período entre os anos de 2004 e 2024.

Na busca no banco de dados, foram empregadas as seguintes palavras-chave: "*acute cholangitis*", "*epidemiology*", "*etiopathogenesis*", "*pathogenesis*". Para a interseção das palavras, adotou-se a expressão booleana "AND"

e "OR". Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: (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 descartados comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não tratavam do objeto de estudo da pesquisa.

A pesquisa envolveu a aplicação de filtros nos campos de título, resumo e assunto. 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 a revista ou jornal em que foi veiculado. A compilação dos dados ocorreu no *software Google Docs*, 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

Epidemiologia:

A Colangite Aguda é uma doença considerada incomum quando comparada com outras doenças do trato gastrointestinal. Em países onde há dados a respeito dessa doença, como nos Estados Unidos, a incidência da Colangite Aguda é de menos de 200.000 pessoas por ano, dos quais 6% a 9% são internados previamente em razão de litíase biliar em hospitais (VIRGILE & MARATHI, 2023).

Em geral, homens e mulheres são afetados igualmente dentro de uma faixa etária de 50 a 60 anos (Ahmed, 2018). No entanto, estudos demonstram uma prevalência feminina em casos de colecistectomia devido à colelitíase (ARAÚJO *et al.*, 2022).

Localidades com a presença de parasitas, como platelmintos (*Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepatica*), nematelmintos (*Ascaris lumbricoides*) e vermes (*Taenia saginata*), podem intensificar a ocorrência da Colangite Aguda, haja vista que esses parasitas podem causar a obstrução dos ductos biliares (VIRGILE & MARATHI, 2023).

Além disso, regiões onde há alto índice de Anemia Falciforme são consideradas fator de risco para a enfermidade, como no continente africano, em que nascem cerca de 500.000 crianças com a doença falciforme, e no Brasil, onde é a patologia hereditária mais comum, tendo uma estimativa de incidência de 1 a cada 37.400 crianças afro-brasileiras. Isso porque a anemia falciforme causa complicações hepáticas em cerca de 10% dos casos, como a colestase intra-hepática, devido, possivelmente, à isquemia dos sinusóides hepáticos desencadeada pelo afoijamento da hemoglobina, causando a balonização dos hepatócitos e a colestase intracanalicular (DOMINGUES & VICARI, 2024).

Etnicamente, está presente prevalentemente nos nativos americanos, entre 60% a 70% dessa população, e hispânicos, sendo menos comum em asiáticos e afro-americanos (AHMED, 2018).

Etiopatogenia:

A Colangite Aguda é definida como uma infecção bacteriana das vias biliares. A forma como as bactérias têm acesso às vias biliares se divide em diversas vias de disseminação. Na primeira forma, há uma inoculação direta proporcionada por uma lesão na via, o que distorce a anatomia do vaso e possibilita a infecção. Essas lesões podem, por sua vez, serem fístulas – como no caso da fístula coledocoduodenal. Na ausência de lesões, entretanto, as formas de a infecção se instaurar nas vias biliares se limitam às formas histológicas ou anatômicas. Na forma

histológica, a bactéria infecta as vias biliares por meio das veias, artérias e vasos linfáticos que se conectam ao tecido biliar. Na forma anatômica, a infecção se dá através da conexão existente entre as vias biliares e o duodeno, o que possibilitaria a ascensão das bactérias (ZIMMER & LAMMERT, 2015).

A bile é naturalmente estéril, devido a existência de diversas barreiras que dificultam a passagem de bactérias. Essas barreiras são: a ampola de Vater, elemento anatômico que dá acesso às vias biliares, a presença de anticorpos IgA nas paredes dos vasos biliares e o próprio fluxo de bile que leva as bactérias para o duodeno (SOKAL *et al.*, 2019).

De início, para que a ascensão das bactérias seja possível, é necessário que esses microrganismos ultrapassem a ampola de Vater por meio da papilotomia, processo em que essa ampola é aberta. Após a papilotomia, as bactérias têm acesso direto às vias biliares, o que facilita a ascensão das bactérias (SOKAL *et al.*, 2019).

Outrossim, além da papilotomia, o principal fator que facilita a colangite aguda se estabelecer no corpo humano é a obstrução das vias biliares. Essa obstrução proporciona a colestase, processo que ocorre devido a continuidade da produção de bile. Tal processo faz com que o líquido biliar aumente sua concentração nos vasos e, por conseguinte, proporcione a elevação da pressão nas vias biliares. O aumento da pressão diminui a produção dos anticorpos IgA nas paredes dos vasos biliares. Sem a presença dos anticorpos, as bactérias conseguem ascender pelas vias e se colonizar, haja vista que a obstrução impede o fluxo da bile, que levaria as bactérias ao duodeno (KIMURA *et al.*, 2007).

Dentre os fatores que proporcionam a obstrução das vias, destacam-se os cálculos biliares, as fibroses ocasionadas devido a pre-infecção por colangite esclerosante primária e a manipulação das vias em cirurgias, em que o mo-

vimento durante procedimentos cirúrgicos gera um processo inflamatório que desencadeia um processo de cicatrização que eleva a produção de colágeno, formando fibroses nos vasos biliares. Além desses fatores, existem agentes que obstruem as vias. Esses agentes são os tumores adjacentes, que podem se localizar na ampola de Vater, no duodeno, no pâncreas e na própria via (KIMURA *et al.*, 2007).

Manifestações clínicas:

A patologia pode se manifestar clinicamente em um espectro que varia de apresentações leves a formas graves. Os principais sintomas da Colangite Aguda (CA) incluem febre e/ou calafrios, dor abdominal, mal-estar geral, diarreia, náuseas e vômito. Os sinais clínicos envolvem icterícia, alteração do estado mental e hipotensão. Febre e dor abdominal são as manifestações mais comuns, presentes em aproximadamente 80% dos casos. A icterícia é observada em 60 a 70% dos pacientes. Formas mais graves, como hipotensão e alteração do estado mental, são raras, ocorrendo em cerca de 3,5 a 7,7% dos casos. Em idosos, a apresentação pode ser atípica, com sintomas vagos, resultando em atrasos no diagnóstico e tratamento. É importante ressaltar que muitos pacientes com Colangite Aguda não apresentam sintomas e sinais clássicos (SOKAL *et al.*, 2019).

A febre é um dos sintomas mais prevalentes na Colangite Aguda. Este sintoma representa uma resposta do organismo à infecção bacteriana no sistema biliar. As bactérias e suas toxinas estimulam a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas agem no hipotálamo, elevando a temperatura

corporal como um mecanismo de defesa para inibir a proliferação bacteriana. Os calafrios são uma resposta comum do corpo à febre e são frequentemente observados em casos de colangite aguda. Eles ocorrem quando o corpo tenta elevar sua temperatura interna em resposta a uma infecção (ZATERKA & EISIG, 2016).

A dor abdominal (**Figura 12.1**), geralmente localizada no quadrante superior direito, é uma manifestação comum devido à distensão do ducto biliar e à inflamação dos tecidos biliares. A obstrução do fluxo biliar aumenta a pressão dentro dos ductos, ativando nociceptores que causam a sensação de dor. Além disso, a inflamação direta dos tecidos biliares intensifica a dor e a sensibilidade na região afetada (MARTINS *et al.*, 2021).

Figura 12.1 Pessoa com Dor Abdominal



Legenda: dor abdominal localizada no quadrante superior direito.

Fonte: Portal WeMEDS (2023).

A icterícia é observada em muitos pacientes com Colangite Aguda (**Figura 12.2**), e é resultado da elevação dos níveis de bilirrubina no sangue. A obstrução do ducto biliar impede a excreção normal da bilirrubina, levando à hiperbilirrubinemia. Esta bilirrubina acumulada deposita-se nos tecidos, particularmente na pele e escleras, resultando na coloração amarelada característica (LONGO & FAUCI, 2013).

Figura 12.2 Paciente com icterícia



Legenda: elevação dos níveis de bilirrubina no sangue sendo evidenciado na conjuntiva ocular.

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde do Mato Grosso do Sul (2016).

Alterações no estado mental, como confusão e letargia, são sinais de colangite aguda grave e indicam uma resposta inflamatória sistêmica severa. A encefalopatia hepática é uma complicação frequente, resultante da acumulação de toxinas no sangue devido à disfunção hepática associada à infecção biliar. Estas toxinas afetam diretamente o sistema nervoso central, levando a mudanças no estado mental do paciente (VIRGÍLIO & MARATHI, 2024).

A hipotensão é um sinal crítico de sepse grave e choque séptico em pacientes com Colangite Aguda. Este quadro resulta da vasodilatação sistêmica e aumento da permeabilidade vascular, ambos mediados pela resposta inflamatória. Mediadores, como o óxido nítrico, promovem a dilatação dos vasos sanguíneos, enquanto a permeabilidade aumentada permite o extravasamento de fluidos para os tecidos, diminuindo o volume intravascular e, consequentemente, a pressão arterial (MARTINS *et al.*, 2021).

Além dos sinais e sintomas principais, a Colangite Aguda pode se apresentar com sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, mal-estar geral e diarreia. Estes sintomas refletem a resposta sistêmica do organismo à infecção e inflamação. Náuseas e vômitos resultam da irritação e inflamação do trato gastrointestinal, fre-

quentemente exacerbados pela resposta sistêmica à infecção. O mal-estar geral é uma sensação de desconforto e cansaço generalizado, comum em infecções sistêmicas e inflamatórias, refletindo a resposta inflamatória e o impacto metabólico da infecção. A diarreia pode ocorrer devido à má absorção associada à redução dos sais biliares no intestino, o que leva a uma deficiência de vitaminas lipossolúveis e outros nutrientes (SHIONOYA *et al.*, 2021).

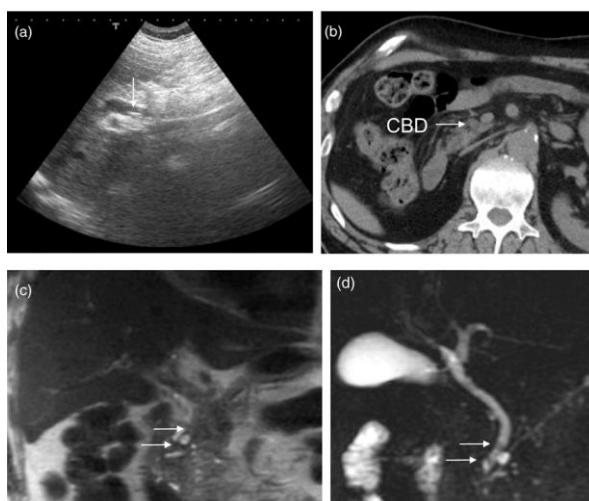
Diagnóstico:

A Colangite Aguda possui apresentações clínicas, laboratoriais e manifesta-se também em exames de imagem, sendo importante analisar tais aspectos conjuntamente para a identificação da doença. Inicialmente, em caso de suspeita da infecção biliar aguda, devem ser avaliados os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, volume urinário, saturação de oxigênio e nível de consciência) para descartar situações emergenciais, depois, o profissional deve aprofundar-se no histórico do paciente, levando em consideração o tempo de aparecimento dos sintomas, o histórico médico anterior e medicamentos diários (MIURA *et al.*, 2018).

Os principais exames laboratoriais para detectar a infecção biliar proveniente da obstrução das vias biliares abrangem hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, proteína C reativa, albumina, fosfatase alcalina (ALP), gama-glutamil transferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina, creatinina, tempo de protrombina (TP ou TAP), servindo estes para diagnóstico e classificação da gravidade. Outro exame laboratorial consiste também na realização da hemocultura, preferencialmente em caso de febre alta (VIRGÍLIO & MARATHI, 2023; SOKAL *et al.*, 2019; MIURA *et al.*, 2018).

Os exames de imagens disponíveis cotidianamente são a ultrassonografia abdominal (**Figura 12.3**) e a tomografia computadorizada (**Figura 12.4**), sendo obrigatório que pelo menos um destes seja utilizado para apoiar o diagnóstico de Colangite aguda. Além dos citados anteriormente, existe ainda a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) (**Figura 12.4**), que não é invasiva, porém devido ser pouco acessível, faz com que esta seja utilizada quase que exclusivamente quando o diagnóstico se torna difícil por meio da ultrassonografia ou tomografia computadorizada. Em termos práticos, a primeira opção deve ser preferencialmente a ultrassonografia, que embora não seja o método mais eficaz (dado que depende da habilidade do operador), é minimamente invasivo e torna capaz a identificação das dilatações nos ductos biliares, ou a congestão biliar por oclusão, além de ser o mais acessível e barato dentre os outros exames já explanados (KIRIYAMA *et al.*, 2018; MIURA *et al.*, 2018).

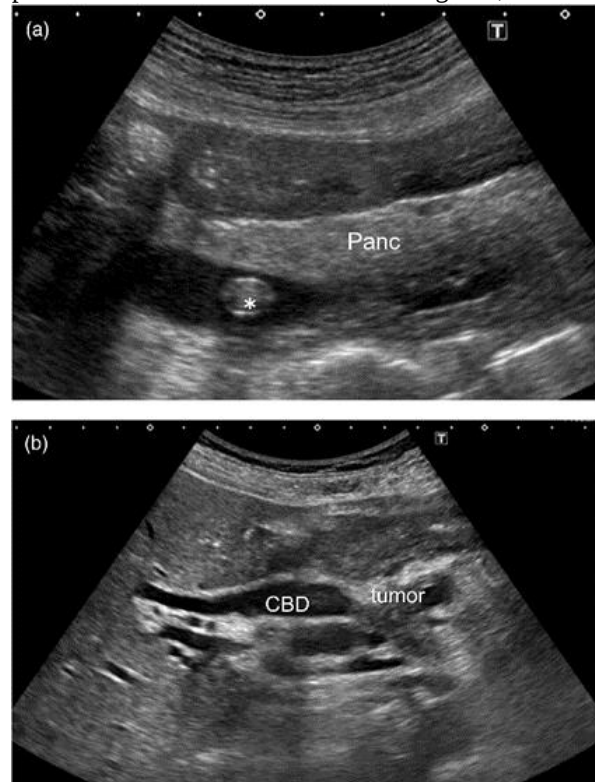
Figura 12.4 Exemplo de cálculos no ducto biliar comum (CBD) não encarcerados



Legenda: (a) Ultrassonografia abdominal, (b) Tomografia computadorizada simples, (c) ressonância magnética coronal ponderada em T2 e (d) imagens de CPRM.

Fonte: Kiriyaama *et al.*, 2018.

Figura 12.3 Identificação da causa da Colangite Aguda por ultrassonografia,abdominal



Legenda: (a) Cálculo no ducto biliar comum (CBD) em paciente com colangite aguda. (b) Colangite causada por câncer da cabeça do pâncreas (Panc). O ducto biliar está dilatado e impedido por um tumor.

Fonte: Kiriyaama *et al.*, 2018.

Um importante exame a ser mencionado é a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), este é indicado para a avaliação diagnóstica, mas também desempenha papel terapêutico na colangite aguda, uma vez que detecta o local da obstrução e auxilia na drenagem da árvore biliar, porém, recomenda-se que seja utilizado apenas em paciente com alta suspeita clínica e naqueles que se beneficiarão com a intervenção do processo, pois a CPRE está associada a maiores chances de complicações – como hemorragias e/ou perfurações) em relação a outros procedimentos endoscópicos (ALIZADETH, 2017).

A Tríade de Charcot e as Diretrizes de Tóquio:

A tríade de Charcot reúne os três sinais e sintomas clássicos para a identificação clínica da Colangite Aguda, sendo eles: dor abdominal, febre e/ou calafrios e icterícia; porém, com sua sensibilidade ineficiente, em 2007 foram propostas as primeiras Diretrizes de Tóquio (TG07). As TG07 indicaram um fluxograma que conduzia as práticas clínicas da colangite agu-

da, revisadas posteriormente em 2013 (TG13) e 2018 (TG18) (**Tabela 12.1**), fazendo que esta última passasse a apresentar sensibilidade de 100% e especificidade de 87,4%, explicitando sua superioridade à tríade clássica, que tem alta especificidade (95,9%) e baixa sensibilidade (26,4%), mesmo que ambas sejam úteis para auxiliar no diagnóstico de Colangite Aguda. (VIRGÍLIO & MARATHI, 2023).

Tabela 12.1 Critérios diagnósticos das Diretrizes de Tóquio 2013/2018

A) INFLAMAÇÃO SISTÊMICA	(1) Febre ou calafrios. (2) Evidência de resposta inflamatória. (3) Proteína C reativa.
B) COLESTASE	(4) Icterícia. (5) Testes de função hepática anormal.
C) ACHADOS DE IMAGEM	(6) Dilatação Biliar. (7) Evidência Etiológica da obstrução na imagem (cálculo, prótese, tumor etc.).

Legenda: Suspeita de diagnóstico: Um item de A associado a um item de B ou C. Diagnóstico definitivo: Pelo menos um item de A, B e C.

Fonte: Kiriya *et al* (2018).

Avaliação do Grau de Severidade:

As diretrizes de Tóquio de 2013/2018 também determinaram critérios para avaliar o estágio da colangite aguda em cada paciente, devendo estes serem reavaliados de acordo com a resposta ao tratamento (Kiriya *et al.*, 2018).

A Colangite Aguda é grave (grau III) quando estiver associada à qualquer uma das disfunções seguintes:

1. Disfunção Cardiovascular: hipotensão que requer tratamento com dopamina ≥ 5 $\mu\text{g/kg}$ por minuto ou qualquer dose de norepinefrina;
2. Disfunção Neurológica: Diminuição do nível de consciência;

3. Disfunção respiratória: Relação $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$;

4. Disfunção renal: Oligúria, creatinina sérica $> 2,0$ mg/dl ;

5. Disfunção hepática: TP -INR $> 1,5$;

6. Disfunção hematológica: contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.

A Colangite Aguda é considerada moderada (grau II) quando estiver associada à qualquer uma das disfunções abaixo:

1. Contagem anormal de leucócitos ($> 12.000/\text{mm}^3$, $< 4.000/\text{mm}^3$);

2. Febre alta ($\geq 39^\circ\text{C}$);

3. Idade (≥ 75 anos);

4. Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total ≥ 5 mg/dl);

5. Hipoalbuminemia ($< \text{STD} \times 0,7$);

* STD: limite inferior do valor normal.

E, por fim, a Colangite aguda leve (grau I) é aquela que não atende aos critérios da colangite aguda grave ou da colangite aguda moderada no diagnóstico inicial. (KIRIYAMA *et al.*, 2018.)

Tratamento:

O tratamento médico da Colangite Aguda é orientado de acordo com a avaliação da gravidade do quadro clínico apresentado pelo paciente, sendo baseado, primordialmente, pelo uso de agentes antibióticos associados ou não com a técnica de drenagem biliar, objetivando

tanto conter a infecção, quanto a obstrução da árvore biliar (Zimmer & Lammert, 2015).

A terapia antimicrobiana deve ser iniciada de forma precoce após a confirmação do diagnóstico, sendo necessário o uso de antibióticos (**Tabela 12.2**), os quais devem apresentar eficácia conhecida em casos que envolvam infecções intra-abdominais e que sejam capazes de passar pelo ducto biliar, a exemplificar: carbapenêmicos; fluoroquinolonas; aminoglicosídeos; cefalosporinas e combinações de inibidores de β -lactâmico/ β -lactamase (VIRGÍLIO & MARA-THI, 2023; SOLOMKIN *et al.*, 2010).

Tabela 12.2 Principais antibióticos indicados para o tratamento de Colangite Aguda

Fármaco antimicrobiano	Mecanismo de ação	Espectro de ação	Efeitos colaterais
Carbapenêmicos: Imipenem/cilistatin, Meropenem e Doripenem.	Inibem a síntese da parede celular bacteriana.	Organismos gram- positivos e gram- negativos, aeróbicos e anaeróbicos.	Diarreia, náusea, vômito, erupção cutânea e prurido.
Fluoroquinolonas: Ciprofloxacina e Levofloxacina.	Inibem a enzima DNA girase bacteriana.	Organismos aeróbios gram-positivos e gram-negativos.	Distúrbios gastrointestinais, cefaleia, erupções cutâneas e reações alérgicas.
Aminoglicosídeos: Gentamicina, Amicacina e Vancomicina.	Interagem com a unidade ribossômica 30S e inibem a síntese proteica bacteriana.	Bactérias gram- negativas.	Ototoxicidade, neuropatia e nefrotoxicidade.
Cefalosporinas: Cefepima e Ceftriaxona.	Inibem a síntese da parede celular bacteriana.	Bactérias gram- positivas e gram- negativas.	Náusea, desconforto abdominal, icterícia e prurido.

Inibidores de β -
lactâmico/ β -lactamase
Piperacilina-tazobactam.

Inibem a síntese da
parede celular
bacteriana.

Ampla atividade
contra espécies
bacterianas resistentes
à penicilina
produtoras de beta-
lactamases.

Cefaleia, tontura, náusea, diarreia,
prisão de ventre, erupção cutânea
e reações de hipersensibilidade.

Fonte: Solomkin *et al.*, (2010); Zimmer & Lammert (2015).

Na maioria dos casos de Colangite Aguda grau I (leve), a terapia antimicrobiana se mostra suficiente para a remissão dos sintomas. Contudo, é recomendado a aplicação de procedimentos de drenagem biliar em quadros de colangite aguda grau II (moderada); grau III (grave) e em pacientes com grau I (leve) que não apresentem resposta ao tratamento medicamentoso isolado (MIURA *et al.*, 2018).

Tradicionalmente, há três categorias de drenagem biliar utilizadas em quadros de Colangite Aguda: (1) endoscópica; (2) percutânea transhepática e (3) cirúrgica (MUKAI *et al.*, 2018).

A drenagem biliar endoscópica (1) consiste na desobstrução das vias biliares por intermédio de um equipamento endoscópico. Esse procedimento é considerado a melhor técnica de drenagem por apresentar menos riscos ao paciente e pelo seu caráter menos invasivo (TSUYUGUCHI *et al.*, 2007; MUKAI *et al.*, 2018).

Na drenagem biliar percutânea (2) transhepática ocorre a punção do ducto biliar por intermédio da inserção de uma agulha na parede abdominal do paciente até a região do fígado. Após a devida punção do local, é então inserido um fio-guia pela agulha que servirá para orientar a inserção de um cateter. Esse procedimento é indicado em casos nos quais não é possível a realização segura da drenagem biliar endoscópica (TSUYUGUCHI *et al.*, 2007; MUKAI *et al.*, 2018).

A descompressão biliar por via cirúrgica (3) envolve a incisão do abdômen do paciente para o acesso direto do ducto biliar. O uso dessa técnica é raro atualmente, mas pode ser indicado quando o manejo de procedimentos menos invasivos é impossibilitado (TSUYUGUCHI *et al.*, 2007; MUKAI *et al.*, 2018).

Mesmo em casos de Colangite Aguda leve, há a necessidade de hospitalização do enfermo, porém, o tratamento ambulatorial pode ser indicado para pacientes com quadros recorrentes de crises menores de colangite após cirurgia bilioentérica (ZIMMER & LAMMERT, 2015).

CONCLUSÃO

Dados os aspectos apresentados sobre a Colangite Aguda, foi possível perceber uma relação intrínseca entre o surgimento da inflamação por colonização bacteriana, sobretudo, na população mais carente e com péssimas condições de saneamento básico. Além disso, ficou evidente a importância de estratégias clínicas bem conduzidas para o diagnóstico precoce da enfermidade, a fim de reduzir complicações da doença.

Por fim, é de suma importância aumentar os investimentos públicos no espectro sanitário para diminuir a incidência da Colangite, bem como uma adoção de melhores comportamentos alimentares por parte dos indivíduos. Também é interessante que se ampliem as pesquisas científicas para o surgimento de novas condutas terapêuticas eficazes e não tão invasivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, M. Acute cholangitis - an update. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, versão 9, n. 1, página 1–7, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487761/>. Acesso em: 21/06/2024.
- ALIZADEH, A. H. M. Cholangitis: Diagnosis, Treatment and Prognosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Dec 28;5(4):404-413. doi: 10.14218/JCTH.2017.00028. Epub 2017 Sep 7. PMID: 29226107; PMCID: PMC5719198.
- ARAÚJO, G.M. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes submetidos à colecistectomia em um hospital do sudoeste goiano. *Research, Society and Development, Brasil*, ano 2022, v. 11, n. 4, 13 mar. 2022. S.L, p. e14211426991. DOI <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i4.26991>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26991>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- ARAÚJO, J. V. G. *et al.* Colangite: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.], v. 3, pág. 12978–12990, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-356. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60719>. Acesso em: 13 jun. 2024.
- BABAJIDE, O. I. *et al.* Clinical characteristics, predictors, and rates of hospitalized acute cholangitis patients in the United States. *Ann Gastroenterol*. 2022 Nov-Dec;35(6):640-647. doi: 10.20524/aog.2022.0756. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36406973; PMCID: PMC9648519.
- DOMINGUES, N. *et al.* COLESTASE INTRA HEPÁTICA AGUDA: COMPLICAÇÃO RARA DA ANEMIA FALCIFORME. *hematol transfus cell ther*. 2020;42(S2):S1–S567. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.064>.
- GUYTON, A. C.; HALL, M. E.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 14. ed RIO DE JANEIRO: Grupo GEN, 2021, 1121 p.
- JAIN, M. K. & JAIN, R. Acute bacterial cholangitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Apr;9(2):113-21. doi: 10.1007/s11938-006-0030-7. PMID: 16539872.
- KIMURA, Y., TAKADA, T., KAWARADA, Y. *et al.* Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, v. 14, n. 1, p. 15-26, 30 jan. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784509/>. Acesso em: 06 jun. 2024.
- KIRIYAMA, Seiki. *et al.* Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, versão 25, n. 1, página 17–30, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032610/>. Acesso em: 21/06/2024.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>. Acesso em 20/06/2024
- LONGO, D.; FAUCI, A. *Gastroenterologia e Hepatologia de Harrison*. Madri: McGraw-Hill Interamericana de España S. L, 2013.
- MARTINS, M. de A. *et al.* *Semiologia Clínica*. 1 ed. São Paulo: Manole, 2021.
- MIURA, F. *et al.* Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, versão 25, n. 1, página 31–40, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941329/>. Acesso em: 21/06/2024.
- MOHAMMAD ALIZADEH, A. H. Cholangitis: Diagnosis, treatment and prognosis. *Journal of clinical and translational hepatology*, versão 5, n. 4, página 1–10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719198/>. Acesso em: 21/06/2024.
- MUKAI, S. *et al.* Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, v. 24, n. 10, p. 537-549, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834389/>. Acesso em: 24/06/2014

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO MATO GROSSO DO SUL. Paciente com Icterícia. 2016. Disponível em: <<https://www.saude.ms.gov.br/doenca-silenciosa-hepatite-pode-evoluir-para-cirrose-e-ate-cancer-se-nao-houver-tratamento/>>. Acesso em: 25 de maio de 2024.

SHIONOYA, K. *et al.* Colangite Aguda Grave e Bacteremia Devido a *Campylobacter jejuni* : Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Internal Medicine Journal*, Carlton, v. 60, n. 23, p. 3737-3741, 2021. DOI: <<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7380-21>>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8710384/>>. Acesso em: 25 de maio de 2024.

SOKAL, A. *et al.* Colangite aguda: diagnóstico e tratamento. *Journal of Visceral Surgery*, França, v. 156, n. 6, p. 515-525, 2019. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.05.007>>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878788619300670?via%3Dihub>>. Acesso em: 23 de maio de 2024

SOLOMKIN, J. *et al.* Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, n. 2, p. 133–164, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034345/>. Acesso em: 26/06/2024

SWIDSINSKI, A. & LEE, S. P. O papel das bactérias na patogênese do cálculo biliar. *Frente Biosci.* 01 de outubro de 2001; 6 :E93-103.

TSOU, Y. K. *et al.* Acute cholangitis: Does malignant biliary obstruction vs choledocholithiasis etiology change the clinical presentation and outcomes? *World J Clin Cases.* 2023 Oct 16;11(29):6984-6994. doi: 10.12998/wjcc.v11.i29.6984. PMID: 37946763; PMCID: PMC10631399.

TSUYUGUCHI, T. *et al.* Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences*, v. 14, n. 1, p. 35-45, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784512/>. Acesso em: 24/06/2014

VIRGILE, J. & MARATHI, R. Cholangitis. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32644372.

WEMEDS. Pessoa com dor abdominal. 2023. Disponível em: <<https://portal.wemeds.com.br/triade-de-charcot-colangite-aguda/>>. Acesso em: 25 de maio de 2024.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

ZIMMER, V., LAMMERT, F. Acute Bacterial Cholangitis. *Viszeralmedizin*, v. 31, n. 3, 166-172, jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000430965>. Acesso em: 29 mai. 2024.



Capítulo 13

ASPECTOS CLÍNICOS E PATOLÓGICOS DA DIVERTICULITE: DIAGNÓSTICO E MANEJO

CAÍQUE PEREIRA MONTEIRO¹
LUCAS VINÍCIUS GONÇALVES VIEIRA²
ANA LARA DOS SANTOS COLARES¹
PEDRO VINICIUS LOPES PEREIRA DA CUNHA¹
PATRICK GUEDES BRAGA¹
JOÃO EMANUEL DE OLIVEIRA SILVA³
IVNA HITZSCHKY SILVA DOS FERNANDES VIEIRA PREVIDELLI⁴

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Discente – Medicina do Centro Universitário INTA – UNINTA, Sobral, Ceará, Brasil.*
3. *Discente – Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda – FMO, Pernambuco, Brasil.*
4. *Docente – Centro Universitário INTA – UNINTA, Sobral, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Diverticulite; Doença Diverticular; Inflamação.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.13

INTRODUÇÃO

A Diverticulite é uma condição inflamatória do intestino grosso, resultante da inflamação dos divertículos, pequenas bolsas na parede intestinal. Essa doença representa um desafio significativo devido à sua prevalência crescente e suas potenciais complicações graves. Predominantemente, afeta homens com mais de 40 anos em países ocidentais, sua incidência se associa a dietas ricas em gorduras e pobres em fibras, que são fatores de risco significativos para seu desenvolvimento (PEERY *et al.*, 2021).

Fisiologicamente, a diverticulite ocorre pela protrusão da mucosa e submucosa através de pontos fracos na parede muscular do cólon, suscetíveis a inflamação por obstrução fecal ou proliferação bacteriana. Isso pode levar a complicações como abscessos, fístulas, perfurações ou obstruções intestinais (STRATE & MORRIS, 2019).

Clinicamente, os sintomas variam de leve a grave, com a diverticulite não complicada apresentando dor abdominal no quadrante inferior esquerdo, distensão abdominal e febre. Já a forma complicada está associada a abscessos, fístulas, obstrução, sangramento ou perfuração (QASEEM *et al.*, 2022).

O diagnóstico é geralmente realizado por meio de Tomografia Computadorizada (TC), Ultrassonografia (USG) ou Ressonância Magnética (RM), além de exames laboratoriais para avaliação dos marcadores inflamatórios e hematológicos (BOLKESTEIN *et al.*, 2017).

O manejo da diverticulite depende da gravidade dos sintomas, variando de tratamento ambulatorial com antibióticos orais e dieta líquida para casos leves, até hospitalização com antibióticos intravenosos, drenagem de abscessos ou cirurgia em situações mais graves, como perfuração ou obstrução (HORESH *et al.*, 2016).

A prevenção da diverticulite é crucial e envolve mudanças na dieta, especialmente, aumento da ingestão de fibra e adoção de um estilo de vida saudável com atividade física regular. Intervenções direcionadas ao microbioma intestinal também podem desempenhar um papel fundamental na prevenção de doenças intestinais, sugerindo o potencial benefício do uso de probióticos (SWANSON & STRATE, 2018).

O objetivo deste trabalho é fornecer uma visão abrangente sobre a diverticulite, abordando sua epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e manejo clínico. Busca-se elucidar aspectos fundamentais para o entendimento e tratamento adequado dessa condição, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e orientar profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas baseadas em evidências.

MÉTODO

Este estudo de revisão de literatura teve como propósito investigar a diverticulite por meio da análise de publicações científicas presentes em bases de dados renomadas. A pesquisa foi realizada nas plataformas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), dentro de um período de 20 anos.

Para a identificação dos artigos relevantes, foram utilizadas as palavras-chave: "*Diverticulite*", "*Doença diverticular*" e "*Diverticulitis*", combinadas com operadores booleanos "AND" e "OR" para otimizar a abrangência da busca. Foram incluídos artigos publicados em inglês, espanhol e português, disponíveis integralmente e que tratassem diretamente da temática da diverticulite. Foram excluídos comentários, cartas ao editor, revisões e estudos não pertinentes ao foco do estudo.

Cada artigo selecionado foi examinado integralmente, com atenção aos títulos, resumos e palavras-chave. Os dados relevantes foram registrados em uma planilha, contendo informações como ano de publicação, autores, base de dados e periódico de publicação. A síntese dos dados foi conduzida por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, utilizando o software *Microsoft Office Word* para a organização e compilação dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia:

A etiologia da doença diverticular não está completamente compreendida, sendo influenciada por múltiplos fatores, como predisposição genética, obesidade, alterações anatômicas, níveis de vitamina D, faixa etária, nível de atividade física, tabagismo, ingestão de fibras e uso de medicamentos, a exemplo de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), Opiáceos e Corticoides. Embora, tipicamente assintomática, a doença pode ocasionalmente causar sintomas inespecíficos, como dor abdominal ou constipação, sendo então classificada como doença diverticular sintomática não complicada. As complicações mais comuns incluem sangramento e episódios de diverticulite (VILAÇA *et al.*, 2022).

No contexto da formação dos divertículos, as herniações da camada mucosa e submucosa do cólon têm sido associadas ao aumento da pressão intracolônica, com aumento da motilidade intestinal e atividades propulsivas vigorosas, e à fraqueza na parede do cólon, devido à alteração na composição do tecido conjuntivo do cólon, com a ligação cruzada da elastina (uma proteína essencial da matriz extracelular que proporciona resiliência e elasticidade aos tecidos e órgãos) alterada e o aumento de metaloproteinases de matriz, as quais são enzimas

responsáveis por degradar ou reabsorver os componentes da matriz extracelular do tecido conjuntivo, o que contribui para o enfraquecimento da parede intestinal (HOFFMAN & LAYNER, 1995).

Os divertículos colônicos são considerados falsos divertículos porque incluem apenas as camadas mucosa e submucosa. Eles se localizam em áreas de fraqueza na parede muscular, resultantes da penetração dos vasos retos que fornecem sangue à mucosa. Estudos indicam que pacientes com essa condição frequentemente apresentam diminuição das faixas longitudinais musculares, estreitamento do lúmen, aumento da espessura do músculo circular devido ao acúmulo de elastina e perda de complacência causada pelo aumento da taxa de reticulação do colágeno. Ainda que a pressão de repouso seja comparável à de cólons normais, observa-se um aumento no número e na intensidade das contrações nessas regiões afetadas pela doença, além de um tônus reduzido ou ausente em estágios avançados (TALUTIS & KUHNEN, 2020).

Anteriormente, acreditava-se que a fisiopatologia da diverticulite surgia exclusivamente devido à obstrução do divertículo por um fekalito, resultando em trauma, microperfuração e infecção. No entanto, novas evidências indicam uma etiologia multifatorial. Observações sugerem que, em pessoas jovens, a provável causa de diverticulite está relacionada a alterações neuromusculares, evidenciadas pela presença de contrações prolongadas e mais intensas nas áreas afetadas. A persistência dessas contrações prolongadas leva à compressão crônica dos vasos sanguíneos, resultando em isquemia e microperfuração. Além disso, a inflamação crônica e as alterações na microbiota intestinal parecem desempenhar um papel significativo no processo de patogênese (PISCOPO & ELLUL, 2020).

Diversos estudos associam a diverticulite a um estado crônico de inflamação. Evidências indiretas dessa associação incluem fatores de risco relacionados a estados inflamatórios, como obesidade e sedentarismo. Agentes que promovem inflamação intestinal, como metaloproteinases de matriz e histamina, também têm sido associados à diverticulite quando em níveis elevados. Recentemente, observou-se que alguns pacientes com diverticulite crônica apresentavam sinais de Colite Segmentar Associada à Diverticulose (SCAD), uma condição histopatologicamente similar às doenças inflamatórias intestinais. Nesse sentido, relatos de casos mostraram que alguns desses pacientes progrediram para doença de Crohn ou retocolite ulcerativa (HANNA & KAISER, 2021).

Outrossim, alterações na microbiota intestinal podem desencadear inflamação da mucosa, desempenhando um papel na fisiopatologia da diverticulite. Assim, a alimentação tem uma influência significativa sobre essa microbiota, já que as fibras são sua principal fonte de energia, e a ingestão inadequada de fibras está associada à redução da diversidade microbiana. A dieta ocidental, caracterizada por refeições ricas em gorduras, carboidratos refinados e carnes vermelhas, é considerada um fator de risco para a diverticulite, o que ajuda a explicar as diferentes prevalências da doença em várias regiões do mundo (STRATE & MORRIS, 2019).

Por outro lado, apesar da comprovada associação entre obesidade e diverticulite, a fisiopatologia subjacente a essa relação ainda não está completamente esclarecida, assim como no caso da deficiência de vitamina D. O tabagismo, por sua vez, não só altera a composição da microbiota intestinal, mas também reduz o crescimento da mucosa colônica, prejudica a função endotelial, aumenta a pressão intraluminal, eleva a motilidade colônica e incrementa as chances de isquemia devido à vasoconstrição indu-

zida pela serotonina presente no cigarro (TALUTIS & KUHNEN, 2020).

Além dos fatores mencionados anteriormente, a genética também está sendo amplamente investigada como um fator contribuinte para a diverticulite. Pesquisas recentes no Canadá revelaram que 40% dos pacientes com diverticulite tinham um histórico familiar da doença. Embora os fatores ambientais tenham grande influência na recorrência, a predisposição genética também se mostra relevante na doença diverticular. Variantes nos genes COLQ, ARHGAP15 e FAM155A foram identificadas como potencialmente envolvidas na patogênese da diverticulite. A variante do gene ARHGAP15 está geralmente associada às funções fagocíticas e inflamatórias, enquanto a variante do gene FAM155A tem uma ligação específica com a doença diverticular. Pesquisas sobre a influência genética na diverticulite podem, no futuro, ajudar a identificar pacientes com maior risco de progressão da doença ou tendência a desenvolver complicações (ROOK *et al.*, 2021).

Epidemiologia:

Quanto aos aspectos epidemiológicos da condição estudada, a incidência de diverticulite aumenta significativamente com a idade. Estudos demonstram que a prevalência de diverticulose é rara antes dos 40 anos, mas atinge até 65% dos indivíduos com mais de 85 anos (Strate & Morris, 2019). Essa maior incidência em idosos pode estar relacionada a mudanças na motilidade intestinal, alterações na dieta ao longo da vida e enfraquecimento das paredes intestinais (SHAHEDI *et al.*, 2015).

Embora a doença seja tradicionalmente considerada uma doença dos idosos, a sua incidência entre jovens adultos tem aumentado nas últimas décadas. Esse aumento pode estar associado a mudanças no estilo de vida, incluindo

dietas pobres em fibras e aumento do consumo de alimentos processados, bem como ao aumento na prevalência da obesidade (Wheat *et al.*, 2016). Um estudo recente observou um aumento significativo de hospitalizações por diverticulite em pacientes com menos de 50 anos, indicando uma mudança na epidemiologia da doença (FLOCH & NARAYAN, 2015).

Em indivíduos com menos de 50 anos, a incidência de diverticulite apresenta variações conforme o sexo, os homens são mais frequentemente afetados do que as mulheres. Após os 50 anos, essa tendência se inverte, com as mulheres apresentando uma incidência ligeiramente maior (Nagata *et al.*, 2020). Essas diferenças podem ser atribuídas a fatores hormonais e diferenças no estilo de vida entre homens e mulheres em diferentes faixas etárias (BHARUCHA *et al.*, 2015).

A epidemiologia da diverticulite apresenta variações notáveis entre as populações ocidentais e orientais. Nos países do oeste, como os Estados Unidos e os países da Europa, a diverticulose tende a afetar principalmente o cólon sigmóide e está fortemente associada a dietas pobres em fibras e ricas em gorduras e carne vermelha (Etzioni *et al.*, 2009). Em contraste, nos países do leste, como Japão e Coreia do Sul, a prevalência de diverticulose tem aumentado, mas a doença tende a afetar mais o lado direito do cólon (Peery *et al.*, 2012). Essa diferença pode estar relacionada a fatores dietéticos, genéticos e microbiota intestinal. A dieta tradicional em países orientais, que é rica em fibras, tem sido substituída gradualmente por dietas mais ocidentais, o que pode explicar o aumento na prevalência de diverticulose e diverticulite nesses países (Floch & Narayan, 2015). Além disso, estudos sugerem que variações genéticas podem influenciar a localização e a apresentação clínica da diverticulose entre as diferentes populações (NAGATA *et al.*, 2020).

No Brasil, a diverticulite também é uma condição relevante, com um aumento nas hospitalizações relacionadas à doença nas últimas décadas. Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) indicam um crescimento tanto na taxa de incidência quanto na severidade dos casos diagnosticados, refletindo possivelmente mudanças na dieta e no estilo de vida da população brasileira (Brasil, 2020). Estudos regionais apontam para uma maior prevalência da doença nas regiões urbanas, onde a dieta tende a ser mais pobre em fibras (NUNES *et al.*, 2019).

Manifestações clínicas:

A diverticulite descomplicada caracteriza-se por uma inflamação no divertículo, de forma localizada. Os indivíduos que possuem a doença na forma aguda podem manifestar sintomas de dor no quadrante inferior esquerdo, distensão abdominal e febre. Alterações gastrointestinais podem estar incluídas nessas manifestações, como anorexia, constipação, náuseas e diarreia (Wilkins; Embry; George, 2013). Apesar da manifestação clássica da doença ser dor abdominal, leucocitose e febre, essas características podem ter variação. A leucocitose, por exemplo, pode estar presente apenas em cerca de 45% a 65% dos pacientes, e a febre em apenas 21% (UNLÜ *et al.*, 2010).

A doença não complicada, caracteriza-se por uma inflamação limitada ao cólon e por um espessamento da parede do intestino, além de inflamação da gordura pericólica (Agresta *et al.*, 2012). A expressão clínica da doença varia dependendo da sua gravidade, e a dor no quadrante inferior esquerdo pode ser constante ou descontínua. As náuseas e os vômitos podem ter associação com a obstrução intestinal devido à inflamação. Do mesmo modo, quando a porção inflamada do intestino entra em contato com a bexiga, a disúria pode ocorrer (LINZAY & PANDIT, 2023).

Quanto à inflamação crônica, cicatrizes e fibrose resultadas de episódios recorrentes de diverticulite podem ocasionar estenoses. Sintomas de constipação e obstrução que evoluem, no intestino grosso, devem ser analisados por colonoscopia, para detectar possíveis malignidades associadas (Madieto & Hall, 2021). Essa obstrução pode ocorrer devido ao estreitamento gerado tanto pela inflamação, quanto pela compressão de um abscesso diverticular (IMAEDA & HIBI, 2018).

Em 70% dos pacientes a dor abdominal é a expressão mais comum da doença, e seu caráter é descrito como cólica e mudança dos hábitos intestinais, sendo passível de ser confundida com a Síndrome do Intestino Irritável. Outros sintomas incluem flatulência e prisão de ventre. Os achados laborais em indivíduos acometidos pela patologia incluem leucocitose e elevação nos marcadores inflamatórios. Achados físicos que podem estar presentes incluem sensibilidade, distensão e massa sensível na região abdominal, assim como falta de ruídos intestinais (CARR & VELASCO, 2022).

Outro estudo também sugere que o sintoma mais comum é a dor no quadrante inferior esquerdo, ocorrendo em 70% dos casos, com uma duração maior que 24 horas na maioria dos pacientes. Achados físicos, seguindo o mesmo padrão, incluem sensibilidade e distensão abdominal, além de massa palpável na região, que são relatados como manifestações frequentes, principalmente quando há complicações pela formação de abscessos (HORESH *et al.*, 2016).

Nos casos de diverticulite aguda descomplicada, só há inflamação localizada. Já nas situações em que há complicações da diverticulite, ela associa-se a flegmão, fístula, obstrução, abscesso, sangramento ou perfuração (Qaseem *et al.*, 2022; Cirocchi *et al.*, 2019). Há unanimidade, quando se refere que abscessos, fístulas

e perfurações são sinais de diverticulite complicada (JUROWICH & GERMER, 2015).

A classificação de Hinchey modificada, conforme evidenciada pelo **Tabela 13.1**, é usada para categorizar casos de diverticulite em seis classificações estágios de acordo com a gravidade do caso. Os três primeiros estágios são mais leves, o que geralmente permite que sejam tratados de maneira menos invasiva com antibióticos e repouso. Todavia, os três últimos estágios, por serem mais graves, normalmente requerem tratamentos mais invasivos como a drenagem percutânea ou tratamento cirúrgico (MANDRIOLI *et al.*, 2016).

Tabela 13.1 Classificação de Hinchey modificada

Estágio 0	Diverticulite clinicamente leve.
Estágio IA	Inflamação pericólica confinada / Espessamento da parede do cólon.
Estágio IB	Formação de abscesso (<5cm) perto do processo inflamatório primário.
Estágio II	Abscesso intra abdominal distante, abscesso pélvico ou retroperitoneal.
Estágio III	Peritonite purulenta generalizada.
Estágio IV	Peritonite fecal

Legenda: Estágios da diverticulite de acordo sua gravidade, conforme a classificação de Hinchey modificada.

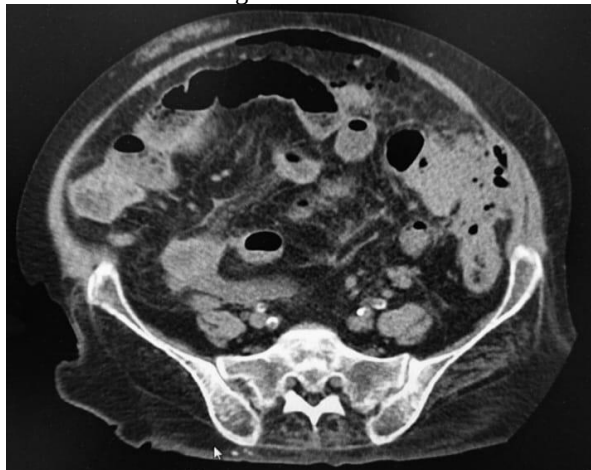
Fonte: Tochigi *et al* (2018); Unlü *et al* (2010).

Na diverticulite perfurada, manifestações como febre alta, taquicardia, taquipneia, indisposição e baixa pressão arterial, por exemplo, podem se apresentar, além da dor na região inferior do abdômen. Ao ser realizada a avaliação, sinais de peritonite devem ser levados em consideração, incluindo maior sensibilidade e proteção muscular no abdômen (PAVLIDIS & PAVLIDIS, 2022).

A peritonite tem como causa a perfuração visceral. Pode ser classificada, de acordo com a perfuração, como purulenta, quando se refere a

uma abscesso pericólico, e feculenta, quando se refere a um divertículo não inflamado (Tiralongo *et al.*, 2023). A enfermidade com peritonite, conforme evidenciado pela **Figura 13.1**, pode tornar a área do abdômen dura como uma prancha (HUMES & SPILLER, 2014).

Figura 13.1 Tomografia Computadorizada evidenciando a diverticulite no estágio III



Legenda: Perfuração do cólon sigmóide com ar livre que causou peritonite.

Fonte: Tochigi *et al* (2018).

A perfuração com peritonite pode ser ocasionada tanto pela ruptura de um abscesso quanto pela ruptura de um divertículo com inflamação (IMAEDA & HIBI, 2018).

A perfuração intraperitoneal pode se expressar como dor abdominal aguda, náuseas e vômitos. O flegmão é caracterizado como uma massa inflamatória com destaque heterogêneo devido ao contraste próximo à diverticulite. O abscesso, conforme evidenciado pela **Figura 13.2**, manifesta-se como um conjunto líquido, que se divide em vários lóculos contendo ar (Onur *et al.*, 2016). Cerca de 5 a 15 por cento dos pacientes portadores de diverticulite adquirem abscessos e fístulas, enquanto perfurações e obstruções são raras (POOLA & RITCHIE, 2020).

A disseminação de abscesso retroperitoneal na diverticulite complicada se diferencia da que

ocorre no câncer de cólon. O abscesso proveniente do câncer pode se apresentar como massa na virilha, enquanto o outro como enfisema subcutâneo (RUSCELLI *et al.*, 2018).

Figura 13.2 Tomografia Computadorizada evidenciando um caso de diverticulite com perfuração



Legenda: Abscesso causado por perfuração apontados pelas setas maiores. Bolsas de ar livre apontadas pelas seta menores.

Fonte: Onur *et al* (2017).

As fístulas ocorrem quando há o rompimento da parede de alguma estrutura anatômica subjacente, a partir de um abscesso diverticular (Raña-Garibay *et al.*, 2019). A maioria das perfurações e fístulas ocorrem no cólon sigmóide. As fístulas diverticulares podem se apresentar como colovaginal, coloentérica, colouterina, colocutânea, ou colovesical, em ordem decrescente frequência (CIROCCHI *et al.*, 2015).

Na diverticulite não complicada, a forma grave é discernida da forma moderada pelos sinais de infecção sistêmica, peritonite, não tolerabilidade do consumo oral, e falha no tratamento em ambulatorio. Outras expressões clínicas são a febre recorrente, leucocitose e aumento da dor após o período de dois a três dias (MCSWEENEY & SRINATH, 2017).

Para diverticulite aguda, os diagnósticos diferenciais mais comuns são apendicite, colite, apendicite epiplóica e Câncer (Chabok *et al.*, 2021). A apresentação da diverticulite pode variar desde sintomas gastrointestinais brandos, que podem ser confundíveis com a Síndrome do Intestino Irritável, até manifestações graves semelhantes a apendicite, como febre, dor abdo-

minal aguda e leucocitose (REITANO *et al.*, 2022).

Os achados clínicos que evidenciam uma comparação entre a diverticulite do lado direito e apendicite incluem menor incidência de náusea, vômito, anorexia e, adicionado a isso, dor abdominal, assim como limiar variável de sensibilidade ao toque físico (Wood; Sigman; Hayden, 2021). Os episódios clínicos são caracterizados por atenção em sinais mais objetivos, e é a combinação de sinais específicos, por sua vez, que serve de alicerce, tanto para conclusão de diagnósticos diferenciais, quanto para a aplicação de exames. Deve-se levar em conta a combinação de manifestações como : febre, peristaltismo ausente ou de pequena intensidade, sensibilidade tátil no abdômen, alívio de dor e defesa muscular (KLARENBECK *et al.*, 2011).

A Diverticulite Sigmoide, de modo recorrente, se manifesta como dor abdominal no quadrante inferior esquerdo, com um nível variável de irritação peritoneal. Os sintomas, sendo localizados ou generalizados, podem se complicar ainda mais, indo para peritonite generalizada e sepse (BINDA *et al.*, 2012).

A doença crônica se manifesta na forma complicada e não complicada. A primeira inclui estenose, obstruindo o intestino, e a fistulação mais frequente no trato urinário. A última, por sua vez, abrange espessamento da parede, conforme evidenciado pela **Figura 13.3**, ou inflamação crônica da mucosa, mas sem estreitamento do intestino (SCHULTZ *et al.*, 2020).

De 50% a 70% dos pacientes tratados pelo primeiro episódio de Diverticulite não terão mais problemas clínicos, e apenas 20% terão sintomas recorrentes (PETRUZZIELLO *et al.*, 2006).

Figura 13.3 Tomografia Computadorizada com contraste oral evidenciando alterações características da diverticulite



Legenda: Divertículos sigmóides com e sem meios de contraste, com espessamento associado a parede intestinal apontados por setas.

Fonte: Wilkins, Emry, George (2013).

Diagnóstico:

O diagnóstico da Diverticulite exige uma avaliação combinada de sinais clínicos, biomarcadores e exames de imagem (Jerjen *et al.*, 2021). Em um primeiro momento, a avaliação da diverticulite objetiva definir a gravidade dos sintomas e a possibilidade de haver complicações ou cronicidade. O exame físico inicial é focado em discriminar se a doença é localizada ou se há um processo de peritonite difusa com manifestações sistêmicas, o que justificaria uma intervenção cirúrgica urgente (HANNA & KAISER, 2021).

Atualmente, a Tomografia Computadorizada (TC) é considerada a melhor opção de imagem para o diagnóstico da diverticulite, pois permite uma avaliação precisa dos aspectos intraluminais e extraluminais da doença e do envolvimento dos órgãos próximos (Jerjen *et al.*, 2021). A TC com contraste mostra 95% de sensibilidade no diagnóstico de diverticulite e 96% de especificidade, o que a torna uma técnica de diagnóstico superior ao ultrassom e a ressonância magnética (KIM, 2022).

A Ultrassonografia Transabdominal (USG) é uma alternativa para avaliar pacientes com suspeita de diverticulite que é considerada mais segura por não expor o paciente a radiação

(Destigter & Keating, 2009). No entanto, quando comparada à TC, a ultrassonografia possui algumas limitações como a dependência da experiência do operador e a dependência do hábito dos pacientes, pois não consegue penetrar grandes porções de tecido adiposo, o que causa uma piora na qualidade das imagens em pacientes obesos (YOU *et al.*, 2019).

A Ressonância Magnética (RM) possui grande sensibilidade e especificidade, contudo a sua baixa disponibilidade e a sua demora, quando comparada à TC, diminuíram seu uso. Pode ser usada como alternativa em casos de ultrassonografias inconclusivas em gestantes e após a fase aguda da diverticulite, com o fito de auxiliar no diagnóstico diferencial (SCHULTZ *et al.*, 2020).

Dentre os biomarcadores utilizados na avaliação da Diverticulite, a Proteína C Reativa (PCR) é o mais útil na predição da gravidade da doença. Pacientes que apresentam PCR superior a 150 mg/l têm uma probabilidade muito maior de apresentarem a forma complicada da diverticulite, sendo níveis de PCR superiores a 200 mg/l indicadores de Diverticulite complicada por perfuração, já quando o valor do PCR é inferior a 50 mg/l a TC geralmente se torna desnecessária (MÄKELÄ *et al.*, 2015; TURSI, 2012; TAN *et al.*, 2016).

Tratamento:

A diverticulite é uma doença que pode ser classificada em diverticulite complicada ou diverticulite não complicada, a partir disso o manejo terapêutico pode variar. Um tratamento conservador ou médico geralmente é indicado em casos de diverticulite aguda não complicada. Em casos de crises e complicações recorrentes, poderá ser indicada uma intervenção cirúrgica (AYDIN *et al.*, 2004).

O tratamento da diverticulite não complicada pode ser feito de maneira ambulatorial, mu-

danças na dieta incluem a ingestão apenas de líquidos claros nos primeiros dois dias de tratamento e após isso, uma lenta progressão na dieta, ademais, o consumo de altas quantidades de fibras parece diminuir o risco de complicações da doença. A utilização de antibióticos é indicada por 10 a 14 dias utilizando Ciprofloxacina (500mg 2x/dia) e Metronidazol (500mg 3x/dia). Pacientes que possuem comorbidades importantes ou imunossupressão devem ser internados, caso ocorra internação, um protocolo com antibióticos pode ser implementado por 7 a 10 dias para bactérias gram-negativas e anaeróbicas (REGERT *et al.*, 2012).

O manejo da diverticulite complicada, em pacientes que possuem flegmão ou abscesso pequeno (estágio I ou II de Hinchey), é realizado com repouso intestinal, antibioticoterapia e, quando apropriado, drenagem percutânea. (Lisa L. Strate & Arden M. Morris, 2019). A utilização de antibióticos é feita até que ocorra controle da inflamação e a resolução da dor. O regime para os fármacos intravenosos está resumido na **Tabela 13.1** (REGERT *et al.*, 2012).

Apesar dos estudos existentes mostrando protocolos de tratamento da doença com antibióticos, é necessário citar que trabalhos recentes indicam que esses medicamentos podem não acelerar a recuperação dos pacientes ou melhorar os resultados (Strate & Morris, 2019). Outrossim, é necessário salientar, ainda, que evidências do manejo terapêutico da diverticulite aguda não complicada com antibióticos sugerem que o efeito desses medicamentos demonstra-se incerto para complicações, cirurgias de emergência, recorrência, ressecções eletivas no cólon e complicações de longo prazo, porém, mais ensaios são necessários para a obtenção de estimativas com maior precisão (Dichman, Rosenstock, Shabanzadeh, 2022). No entanto, os antibióticos permanecem sendo recomendados para pacientes de alto risco com

múltiplas comorbidades, evidência de infecção sistêmica, imunossupressão, ou casos de classificação Hinchey 2 a 4 (PORTOLESE & JEGANATHAN, 2024).

Nas situações em que o manejo não operatório da doença é insuficiente para tratar o paciente, é utilizada a abordagem cirúrgica. As indicações para cirurgia na diverticulite aguda são: Complicações (peritonite, fístula, obstruções, abscesso, é importante esclarecer que abscessos acessíveis através de drenagem percutânea devem ser tratados, a laparotomia está indicada caso o abscesso não seja drenado, se não houver melhora clínica após a drenagem ou se houver deterioração das funções com aumento de dor, febre, rigidez abdominal ou leucocitose), episódios recorrentes e sintomas intratáveis. A abordagem cirúrgica também é analisada em circunstâncias de imunossupressão, diverticulite em cólon direito e estenose sintomática (REGERT *et al.*, 2012). Pacientes com diverticulite aguda complicada que estão hemodinamicamente estáveis, mas que não apresentam melhora do quadro clínico após vários dias de tratamento conservador, provavelmente necessitarão de uma intervenção cirúrgica (STRATE & MORRIS, 2019)

As intervenções operatórias urgentes são geralmente reservadas para pacientes que tenham falhado no tratamento não operatório ou que apresentem peritonite difusa. O tratamento tradicionalmente utilizado para diverticulite aguda é o procedimento de Hartmann, no qual os pacientes recebem uma colostomia final (PORTOLESE & JEGANATHAN, 2024).

Uma alternativa ao procedimento de Hartmann que vem sendo estudada é uma anastomose primária com ou sem desvio proximal. Em ensaios randomizados, análises retrospectivas e revisões sistemáticas foram feitos processos de avaliação da segurança e eficácia do restabelecimento da continuidade gastrointestinal

no momento da ressecção diverticular aguda. Dados de longo prazo indicam que a anastomose primária tem menos complicações a longo prazo e os pacientes possuem melhor qualidade de vida em relação aos que são submetidos ao procedimento de Hartmann. Além disso, a segurança da anastomose primária com desvio seletivo foi apoiada em vários estudos retrospectivos e revisões sistemáticas (PORTOLESE & JEGANATHAN, 2024).

O tratamento da diverticulite pode incluir a escolha pela realização de cirurgia eletiva. A cirurgia eletiva está indicada para pacientes que integram o maior risco de desenvolver um novo episódio ou complicações: imunossuprimidos e jovens (ainda controverso) (Regert *et al.*, 2012). Pesquisas conduzidas nas últimas duas décadas apoiam uma abordagem individualizada para a ressecção eletiva (ROOK *et al.*, 2021).

À medida que o tratamento da diverticulite evoluiu para um manejo mais conservador, e a busca pela intervenção cirúrgica tornou-se menos estereotipada e mais individualizada, é importante considerar os fatores de risco para recorrência. Os estudos definiram a recorrência com base em qualquer combinação de sintomas, achados de tomografia computadorizada, readmissões e o tratamento com antibióticos. Sendo que a recorrência é normalmente definida como a ocorrência de um novo caso da doença pelo menos 30 dias após a apresentação inicial da doença ou com um intervalo livre de doença de pelo menos 30 dias. Vários fatores de risco para diverticulite recorrente incluem idade, apresentação inicial de diverticulite complicada, episódios anteriores da doença e histórico familiar (ROOK *et al.*, 2021).

A cirurgia eletiva para pacientes estáveis com diverticulite complicada resolvida ou múltiplos episódios recorrentes da doença pode reduzir o risco de recorrência adicional ou de sintomas contínuos (STRATE & MORRIS, 2019).

CONCLUSÃO

Em resumo, a diverticulite representa um desafio significativo na prática clínica contemporânea, exacerbado pelo envelhecimento da população e mudanças nos padrões dietéticos. A precisão diagnóstica precoce, utilizando métodos como a tomografia computadorizada, é crucial para iniciar prontamente o tratamento antibiótico e adequar a dieta, visando aliviar os sintomas agudos e prevenir complicações graves, como perfuração e abscesso. Além da terapia medicamentosa, a implementação de uma dieta rica em fibras desempenha um papel essencial na prevenção de recorrências, promovendo a saúde intestinal e reduzindo a pressão intraluminal nos divertículos.

Em termos de abordagem preventiva, educação sobre hábitos alimentares saudáveis e orientações personalizadas são fundamentais para pacientes diagnosticados e para indivíduos em risco. Uma gestão integrada e multidisciplinar, envolvendo gastroenterologistas, nutricionistas e especialistas em cuidados de saúde primária, é necessária para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. Em última análise, investimentos contínuos em pesquisa e políticas de saúde pública são cruciais para enfrentar esse desafio crescente e melhorar o manejo da diverticulite a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRESTA, F. *et al.* Laparoscopic approach to acute abdomen from the Consensus Development Conference of the Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (SICUT), Società Italiana di Chirurgia nell'Ospedalità Privata (SICOP), and the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). v. 26, n. 8, p. 2134–2164, 27 jun. 2012.
- AYDIN, H. N.; REMZI, F. H. Diverticulitis: when and how to operate? *Digestive and Liver Disease*, v. 36, n. 7, p. 435–445, jul. 2004. doi:10.1016/j.dld.2004.03.001
- BHARUCHA, A. E. *et al.* Epidemiology and natural history of diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 49, supl. 1, p. S2–S6, 2015.
- BINDA, G. A. *et al.* Clinical Presentation and Risks. *Digestive Diseases*, v. 30, n. 1, p. 100–107, 2012. doi:10.1159/000335907
- Böhm SK. Risk Factors for Diverticulosis, Diverticulitis, Diverticular Perforation, and Bleeding: A Plea for More Subtle History Taking. *Viszeralmedizin*. 2015;31(2):84–94. doi:10.1159/000381867
- BOLKENSTEIN, H. E. *et al.* Risk factors for complicated diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 32, n. 10, p. 1375–1383, 10 ago. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2872-y>
- CARR, S.; VELASCO, A. L. Colon Diverticulitis. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082154/>>.
- CD, L.; S, P. Acute Diverticulitis. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083630/>>.
- CHABOK, A. *et al.* Changing Paradigms in the Management of Acute Uncomplicated Diverticulitis. *Scandinavian Journal of Surgery*, p. 145749692110110, 3 maio 2021. doi:10.1177/14574969211011032
- CIROCCHI, R. *et al.* Is laparoscopic surgery the best treatment in fistulas complicating diverticular disease of the sigmoid colon? A systematic review. *International Journal of Surgery*, v. 24, p. 95–100, 1 dez. 2015. doi:10.1016/j.ijsu.2015.11.007
- CIROCCHI, R. *et al.* The Trends of Complicated Acute Colonic Diverticulitis—A Systematic Review of the National Administrative Databases. *Medicina*, v. 55, n. 11, p. 744, 16 nov. 2019. doi:10.3390/medicina55110744
- DESTIGTER, K. K.; KEATING, D. P. Imaging Update: Acute Colonic Diverticulitis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, v. 22, n. 3, p. 147–155, 1 ago. 2009. doi:10.1055/s-0029-1236158
- DICHMAN, M.-L.; ROSENSTOCK, S. J.; SHABANZADEH, D. M. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2022, n. 6, 22 jun. 2022. doi:10.1002/14651858.CD009092.pub3
- ETZIONI, D. A. *et al.* Diverticulitis in the United States: 1998–2005: changing patterns of disease and treatment. *Annals of Surgery*, v. 249, n. 2, p. 210–217, 2009. doi:10.1097/SLA.0b013e3181952888
- FLOCH, M. H.; NARAYAN, R. Dietary fiber and gastrointestinal disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 44, n. 1, p. 31–42, 2015.
- GARIBAY, R. R. *et al.* Consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. *Revista de Gastroenterología de México*, v. 84, n. 2, p. 220–240, 1 abr. 2019. doi:10.1016/j.rgm.2019.01.002
- HANNA, M. H.; KAISER, A. M. Update on the management of sigmoid diverticulitis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 9, p. 760–781, 7 mar. 2021. doi:10.3748/wjg.v27.i9.760
- Hoffmann, P. and P Layer. “Pathogenese und Pathophysiologie der Sigmadiverticulitis” [Pathogenesis and pathophysiology of sigmoid diverticulitis]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* vol. 66,12 (1995): 1169–72.
- HORESH, N. *et al.* Changing paradigms in the management of diverticulitis. *International Journal of Surgery*, v. 33, p. 146–150, set. 2016. doi:10.1016/j.ijsu.2016.07.072
- HUMES, D. J.; SPILLER, R. C. Review article: the pathogenesis and management of acute colonic diverticulitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 39, n. 4, p. 359–370, 6 jan. 2014. doi:10.1111/apt.12596
- IMAEDA, H.; HIBI, T. The Burden of Diverticular Disease and Its Complications: West versus East. *Inflammatory Intestinal Diseases*, v. 3, n. 2, p. 61–68, 2018. doi:10.1159/000492178
- JERJEN, F. *et al.* Magnetic Resonance Imaging for the diagnosis and management of acute colonic diverticulitis: a review of current and future use. *Journal of Medical Radiation Sciences*, v. 68, n. 3, p. 310–319, 19 fev. 2021. doi:10.1002/jmrs.458

- JUROWICH, C. F.; GERMER, C. T. Elective Surgery for Sigmoid Diverticulitis - Indications, Techniques, and Results. *Viszeralmedizin*, v. 31, n. 2, p. 112–116, 1 abr. 2015. doi:10.1159/000381500
- KIM, Y. S. [Diagnosis and Treatment of Colonic Diverticular Disease]. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, v. 79, n. 6, p. 233–243, 25 jun. 2022. doi:10.4166/kjg.2022.072
- KLARENBECK, B. R. *et al.* Environmental footprints of soybean production in China. *Environment, development and sustainability*, v. 27, 24 maio 2022.
- MADIEDO, A.; HALL, J. Minimally Invasive Management of Diverticular Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, v. 34, n. 02, p. 113–120, 24 fev. 2021. doi:10.1055/s-0040-1716703
- MÄKELÄ, J. T. *et al.* The role of C-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 50, n. 5, p. 536–541, 1 maio 2015. doi:10.3109/00365521.2014.999350
- MANDRIOLI, M. *et al.* Advances in laparoscopy for acute care surgery and trauma. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n. 2, p. 668, 2016. doi:10.3748/wjg.v22.i2.668
- MCSWEENEY, W.; SRINATH, H. Diverticular disease practice points. *Australian Family Physician*, v. 46, n. 11, p. 829–832, 1 nov. 2017. PMID:29101918
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dados epidemiológicos sobre diverticulite no Brasil. Sistema Único de Saúde (SUS), 2020.
- NAGATA, N. *et al.* Age and sex differences in the clinical features of colonic diverticulitis: a nationwide registry-based study. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 35, n. 6, p. 1131–1141, 2020.
- NUNES, R. L. *et al.* Prevalência e fatores associados à diverticulose e diverticulite no Brasil. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 39, n. 3, p. 217–224, 2019.
- ONUR, M. R. *et al.* Diverticulitis: a comprehensive review with usual and unusual complications. *Insights into Imaging*, v. 8, n. 1, p. 19–27, 22 nov. 2016. doi:10.1007/s13244-016-0532-3
- PAVLIDIS, E. T.; PAVLIDIS, T. E. Current Aspects on the Management of Perforated Acute Diverticulitis: A Narrative Review. *Cureus*, 26 ago. 2022. doi:10.7759/cureus.28446
- PEERY, A. F. *et al.* Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*, v. 143, n. 5, p. 1179–1187, 2012. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.002
- Peery AF, Shaikat A, Strate LL. AGA Clinical Practice Update on Medical Management of Colonic Diverticulitis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):906–911.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.059. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33279517; PMCID: PMC7878331
- PETRUZZIELLO, L. *et al.* Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 23, n. 10, p. 1379–1391, 15 maio 2006. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02896.x
- Piscopo N, Ellul P. Diverticular Disease: A Review on Pathophysiology and Recent Evidence. *Ulster Med J*. 2020;89(2):83–88. PMID:33093692
- POOLA, S.; RITCHIE, M. Antibiotics for Uncomplicated Diverticulitis. *American Family Physician*, v. 102, n. 11, p. Online, 1 dez. 2020. PMID:33252904
- PORTOLESE, A. C.; JEGANATHAN, N. A. Contemporary management of diverticulitis. *Surgery open science*, v. 19, 1 fev. 2024. doi:10.1016/j.sopen.2024.02.001
- QASEEM, A. *et al.* Diagnosis and Management of Acute Left-Sided Colonic Diverticulitis: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, v. 175, n. 3, 18 jan. 2022. doi:10.7326/M21-2710
- REGERT, R.; BERGMANN, G. A.; FILLMANN, L. S. Diagnóstico e manejo da diverticulite aguda. *Acta méd. (Porto Alegre)*, v. 33, n. 1, p. [6][6], 2012.
- REITANO, E. *et al.* Gut Microbiota Association with Diverticular Disease Pathogenesis and Progression: A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences*, 7 jul. 2022. doi:10.1007/s10620-022-07600-x

- Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management. *Gut Liver*. 2018;12(2):125-132. doi:10.5009/gnl16552
- ROOK, J. M. *et al.* Elective surgical management of diverticulitis. *Current Problems in Surgery*, v. 58, n. 5, p. 100876, maio 2021. doi:10.1016/j.cpsurg.2020.100876
- RUSCELLI, P. *et al.* Clinical signs of retroperitoneal abscess from colonic perforation: Two case reports and literature review. *Medicine*, v. 97, n. 45, p. e13176, 1 nov. 2018. doi:10.1097/MD.00000000000013176
- SCHULTZ, J. K. *et al.* European Society of Coloproctology: guidelines for the management of diverticular disease of the colon. *Colorectal Disease*, v. 22, n. S2, p. 5–28, 7 jul. 2020. doi:10.1111/codi.15140
- SHAHEDI, K. *et al.* Diverticulosis and diet. *Gut*, v. 64, n. 8, p. 1329-1337, 2015.
- SWANSON, S. M.; STRATE, L. L. Acute Colonic Diverticulitis. *Annals of Internal Medicine*, v. 168, n. 9, p. ITC65–ITC80, 1 maio 2018. doi:10.7326/AITC201805010
- STRATE, L. L.; MORRIS, A. M. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology*, v. 156, n. 5, p. 1282–1298, 2019. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.033
- TALUTIS, S. D.; KUHNEN, F. A. H. Pathophysiology and Epidemiology of Diverticular Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, v. 34, n. 02, p. 081–085, 8 dez. 2020. doi:10.1055/s-0040-1716698
- TAN, J. P. L. *et al.* Predictors of acute diverticulitis severity: A systematic review. *International Journal of Surgery*, v. 26, p. 43–52, 1 fev. 2016. doi:10.1016/j.ijsu.2016.01.005
- TIRALONGO, F. *et al.* Acute Colonic Diverticulitis: CT Findings, Classifications, and a Proposal of a Structured Reporting Template. *Diagnostics*, v. 13, n. 24, p. 3628, 1 jan. 2023. doi:10.3390/diagnostics13243628
- TOCHIGI, T. *et al.* Management of complicated diverticulitis of the colon. *Annals of Gastroenterological Surgery*, v. 2, n. 1, p. 22–27, 28 set. 2017. doi:10.1002/ags3.12035
- TURSI, A. Biomarkers in Diverticular Diseases of the Colon. *Digestive Diseases*, v. 30, n. 1, p. 12–18, 2012. doi:10.1159/000335695
- ÜNLÜ, Ç. *et al.* A multicenter randomized clinical trial investigating the cost-effectiveness of treatment strategies with or without antibiotics for uncomplicated acute diverticulitis (DIABOLO trial). *BMC Surgery*, v. 10, n. 1, 20 jul. 2010. doi:10.1186/1471-2482-10-23
- Vilaça, R. S., Pereira, C. M., Ferreira, D. R., Zanolli, L. H. F. P., Vilela, G. R., & Abreu, F. A. M. Diverticulite: fisiopatologia e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 8, p. 60307-60321, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n8-355.
- WHEAT, C. L. *et al.* Diverticulitis in young patients: a different disease than in older patients? *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, v. 29, n. 3, p. 153-156, 2016.
- WILKINS, T.; EMBRY, K.; GEORGE, R. Diagnosis and management of acute diverticulitis. *American Family Physician*, v. 87, n. 9, p. 612–620, 1 maio 2013. PMID:23668524
- WOOD, E. H.; SIGMAN, M. M.; HAYDEN, D. M. Special Situations in the Management of Diverticular Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, v. 34, n. 02, p. 121–126, 24 fev. 2021. doi:10.1055/s-0040-1716704
- YOU, H. *et al.* The management of diverticulitis: a review of the guidelines. *Medical Journal of Australia*, v. 211, n. 9, p. 421–427, 28 jul. 2019. doi:10.5694/mja2.50276

ÍNDICE REMISSIVO

Alimentação	17
Atresia esofágica	156
Câncer Gástrico	113
Celiac Disease	62
Cirrose	87
Clínico-Diagnóstico.....	47
Colangite Aguda	169
Diagnosis	62
Diverticulite	181
Doença.....	87, 169
Doença de Crohn.....	47, 135
Doença Diverticular	181
Doença inflamatória.....	47
Doenças Inflamatórias Intestinais.....	135
Efeitos Negativos	75
Estômago	113
Fígado.....	87

Fisiopatologia.....	124
Gastrite	17
Gastroenterologia.....	35, 47, 156, 169
Glutens.....	62
Hepatites Virais	1
Idosos.....	75
Infecção	1
Inflamação	181
Inibidores da Bomba de Prótons	75
Má-formação	156
Oncologia	113
Pâncreas.....	124
Pancreatite aguda	124
Retocolite Ulcerativa.....	135
Saúde Pública	1, 17
Úlcera Péptica	35
Úlcera Péptica Perfurada	35