

ASTM CODENT GAEDOW 35(3): 89-128 ISSN 0101-7772

GED

Gastroenterologia
Endoscopia Digestiva

Volume 35 - Número 3 - Julho/ Setembro, 2016

Órgão oficial da



Annita[®] nitazoxanida

Referência em
parasitoses intestinais
e gastroenterites virais^{1,2}



Mesma
posologia para
todas as
indicações¹

* Exceto para criptosporidíase

1 DOSE
2 VEZES
AO DIA POR
3 DIAS¹

Seringa com escala de peso

CONTRAINDICAÇÃO: DIABETES. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** NÃO EXISTEM INTERAÇÕES COM O CITOCROMO CYP 450, NÃO HAVENDO, PORTANTO, CONTRAINDICAÇÕES DE USO CONCOMITANTE COM OUTROS MEDICAMENTOS. **OBSERVAR O ITEM PRECAUÇÕES EM RELAÇÃO À ADMINISTRAÇÃO COM ANTICOAGULANTES E ANTICONVULSIVANTES.**

Annita[®] (nitazoxanida). Apresentações: pó para suspensão oral - embalagem contendo pó para 45 ml ou 100 ml, após reconstituição. Comprimido revestido - embalagem contendo 6 comprimidos revestidos. **Indicações:** Gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus, nas helmintíases por nematódeos, cestódeos e trematódeos, no tratamento de *Enterobius vermiculares*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancilostomíase*, *Trichuris trichiura*, *Taenia sp*, *Hymenolepis nana*, no tratamento da diarreia causada por amebíases intestinais agudas ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/dispar*, *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*, no tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum* (Criptosporidíase), e também está indicado no tratamento do *Blastocistis hominis*, *Balantidium coli* e *Isopora belli*. **Contra-indicações:** Diabetes, doença hepática ou doença renal, pacientes com história de hipersensibilidade e/ou alergia à nitazoxanida ou aos componentes da fórmula. A forma farmacêutica comprimido revestido não deve ser administrada em crianças de zero a 11 anos. A forma farmacêutica pó para suspensão oral não deve ser administrada em menores de 1 ano. **Advertências e precauções:** Annita[®] somente deve ser utilizado durante a lactação se os benefícios justificarem o risco potencial para o lactente. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Pacientes diabéticos devem ser advertidos de que Annita[®] possui açúcar. **Interações medicamentosas:** não existem interações com o citocromo CYP 450, não havendo, portanto, contra-indicação de uso concomitante com outros medicamentos. Porém, o uso de Annita[®] com anticoagulantes do tipo cumarínicos como a varfarina e com o anticonvulsivante fenitoína deve ser avaliado com cautela. **Reações adversas:** as reações adversas mais comumente relatadas ocorrem no trato gastrointestinal. Náuseas, algumas vezes acompanhadas de cefaleia, anorexia, ocasionalmente vômitos, mal estar abdominal inespecífico e dor abdominal tipo cólica. Annita[®] pode produzir alteração da cor dos fluidos fisiológicos (ex: urina, esperma) para amarelo esverdeado, sem qualquer significado clínico. **Posologia:** Annita[®] deve ser administrado com alimentos. **Suspensão oral** - Crianças acima de 12 meses em gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus, helmintíases, amebíase, giardiase, isosporíase, balantídiase, blastocistose, criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão, a posologia indicada é de 0,375 ml (7,5 mg) por kg, 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 3 dias consecutivos. Na criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, 0,375 ml (7,5 mg) por kg, 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 14 dias, se a contagem de CD4 for superior a 50 céls/mm³. Caso a contagem de CD4 seja inferior a 50 céls/mm³, deve-se manter a medicação por, no mínimo, 8 semanas ou até a resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos. **Comprimidos revestidos** - Adultos e crianças acima de 12 anos de idade: gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus, helmintíases, amebíase, giardiase, isosporíase, balantídiase, blastocistose e criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão - 1 comprimido (500 mg), 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 3 dias consecutivos. Na criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, 500 a 1000 mg, 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 14 dias, se a contagem de CD4 for superior a 50 céls/mm³. Caso a contagem de CD4 seja inferior a 50 céls/mm³, deve-se manter a medicação por, no mínimo, 8 semanas ou até a resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos. **MS:** 1.0390.0173. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br.

Referências Bibliográficas: 1. ANNITA. Bula do Produto. 2. ANVISA. Lista "A" de medicamentos de referência. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/95e50000436f3838ba7bfac9763a17cb/LISTA++A+DE+MED+REFER%3%8ANCIA+17-03-2014.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 27 de janeiro de 2016.

1800002730 - Agosto/2016

Material destinado exclusivamente à classe médica.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.





A Revista GED – Gastroenterologia Endoscopia Digestiva é o órgão oficial de circulação trimestral da SOBED (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva), da FBG (Federação Brasileira de Gastroenterologia), da SBH (Sociedade Brasileira de Hepatologia), do CBCD (Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva) e da SBMD (Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva). Fundada pelo Capítulo de São Paulo da SOBED em 1982, durante a gestão do Prof. Dr. Arnaldo José Ganc. Registrado na Lei de Imprensa em 19/11/1981, sob o nº 1.870, Lv. A, nº 5º Registro de Títulos e Documentos de São Paulo.

Indexada nas seguintes bases de dados

LILACS, SCOPUS, EMBASE/EXCERPTA MÉDICA, LATINDEX e ADSAÚDE

Editor Chefe

Paulo Roberto Arruda Alves (SP)

Editores Responsáveis

Paulo Roberto Arruda Alves – Endoscopia Digestiva
José Galvão Alves – Gastroenterologia
Roberto José de Carvalho Filho – Hepatologia
Nelson Adami Andreollo – Cirurgia Digestiva
Tomás Navarro Rodriguez – Motilidade Digestiva

Editores Associados

Arnaldo J. Ganc (SP)
Jaime Natan Eisig (SP) *In Memoriam*
Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP)
Marcelo Averbach (SP)
Sânzio S. Amaral (SP)

Conselho Editorial – Brasil

Admar Borges da Costa Jr. (PE), Ana Maria Pittella (RJ), Antonio Frederico N. Magalhães (SP), Artur Parada (SP), Bruno Zilberstein (SP), Claudio Coy (SP), Deborah Crespo (PA), Decio Chinzon (SP), Edmundo Pessoa Lopes (PE), Edna Strauss (SP), Edson Pedro da Silva (SC), Everson Artifon (SP), Flair Carrilho (SP), Flavio Quilici (SP), Henrique Coelho (RJ), Hugo Cheinquer (RS), Ismael Maguilnik (RS), João Carlos Andreolli (SP), João Galizzi Filho (MG), José Galvão Alves (RJ), Julio Cesar U. Coelho (PR), Lix A.R. Oliveira (SP), Lorete M.S. Kotze (PR), Lúcia Câmara Castro Oliveira (RJ), Luiz Gonzaga Vaz Coelho (MG), Luiz Pimenta Modena (SP), Luiz Roberto Lopes (SP), Márcio M. Tolentino (SP), Marcus Túlio Haddad (RJ), Mario Pessoa (SP), Martha Pedroso (SP), Maurício Fernando de Almeida Barros (SP), Orlando J.M. Torres (MA), Paulo Bittencourt (BA), Paulo R. Ott Fontes (RS), Paulo Roberto Savassi Rocha (MG), Paulo Sakai (SP), Ramiro Mascarenhas (BA), Raymundo Paraná (BA), Ricardo A. Refinetti (RJ), Roberto Dantas (SP), Sérgio Gabriel Barros (RS), Tomas Navarro Rodriguez (SP), Venâncio A.F. Alves (SP), Vera Lúcia Andrade (MG), Walton Albuquerque (MG)

Editores Internacionais

Daniel Sifrim (Bélgica), Dirk J. Gouma (Holanda),
Helena Cortez Pinto (Portugal), Jorge Daruich (Argentina)

Expediente Editorial

Coordenadora Geral: Fátima Lombardi dos Santos
Endereço da Secretaria Editorial da Revista GED:
Av. Brigadeiro Faria Lima, 2.391, Conj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 3813-1610 – Fax: (11) 3032-1460
E-mail: ged@fbg.org.br
Tiragem: 8.350 exemplares
Periodicidade: trimestral
Circulação: nacional para todos os associados da SOBED, FBG, SBH, CBCD e SBMDN
Números anteriores e separatas: ged@fbg.org.br

Editoração Eletrônica, Distribuição, Impressão e Publicidade

limay EDITORA
E-mail: editora@limay.com.br
Tel.: (11) 3186-5600

Sumário

ARTIGO ORIGINAL

89 **Frequência de câncer gástrico no serviço de endoscopia de um hospital-escola de Goiânia**

Gastric cancer frequency in the endoscopy service of a university hospital in Goiânia

THALLES EDUARDO DIAS DOS SANTOS, ANDRÉ HENRIQUE DE OLIVEIRA E SILVA, LUCIANA MORELLI CALDEIRA

RELATO DE CASO

96 **Tripla infecção com HTLV-1, leishmaniose visceral e estrogiloidíase e complicada por pancreatite aguda**

Triple infection with HTLV-1, visceral leishmaniasis and strongyloidiasis complicated by acute pancreatitis

LAURA VILAR GUEDES, ARTHUR IVAN NOBRE OLIVEIRA, ANA LUIZA VILAR GUEDES, SANDRA REGINA CASTRO SOARES, AYTAN MIRANDA SIPAHI

101 **Enteropatia associada à Olmesartana**

Olmesartan associated enteropathy

MARIANA ALVES FONSECA, ANDRÉ HOFSTAETTER, LUIZA HAENDCHEN BENTO, HELENICE PANKOWSKI BREYER

105 **VIPoma pancreático tratado com pancreatemia distal e preservação esplênica com ligadura da artéria esplênica**

Pancreatic VIPoma treated with distal pancreatectomy and splenic preservation with ligation of splenic artery

ANDRÉ ROSSETTI PORTELA, PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES, CÁSSIO ANDRADE CINTRA, RENI CECÍLIA LOPES MOREIRA, RENATO GOMES CAMPANATI, VIVIAN RESENDE

109 **Tratamento não cirúrgico bem sucedido de pneumoretroperitônio causado por CPRE**

Successful nonsurgical treatment of pneumoretroperitoneum following ERCP

JOÃO KLEBER DE ALMEIDA GENTILE, RENATO MIGLIORE, FÁBIO JORGE NEUBANER KISTENMACKER, DEBORA FONTES SANTOS, PEDRO MARCOS SANTINHO BUENO DE SOUZA, JOSÉ CÉSAR ASSEF

ARTIGO DE REVISÃO

114 **Tratamento da doença celíaca: estado da arte**

Celiac disease treatment: state of the art

JULIANA ZIMERMAN CIESLINSKI, LORETE MARIA DA SILVA KOTZE, SHIRLEY RAMOS DA ROSA UTIYAMA

REVISÃO DE LITERATURA

122 **Alterações na proteção das vias aéreas durante o refluxo gastroesofágico causadas pelo tabagismo. Um estudo de literatura.**

Alterations of air way protection during gastroesophageal reflux caused by smoking. A study of the literature.

TAMIRIS GONÇALVES SANTOS, ROBERTO OLIVEIRA DANTAS

IMAGEM EM FOCO

128 **Leishmaniose gástrica mimetizando adenocarcinoma: achados endoscópicos**

Leishmaniasis gastric adenocarcinoma mimicking: endoscopic findings

JOSÉ CÂNDIDO C. XAVIER JÚNIOR, DEOLINO JOÃO CAMILO JÚNIOR, CARLA PAGLIARI, HÉLCIO FRONER DE MELLO, SOLANGE CORREA GARCIA PIRES DÁVILA

RETIFICAÇÃO

Na edição GED - volume 35 - nº 1 - Janeiro/Março, 2016, os autores do Artigo Original (Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), em Belém-PA) são Juliana Kelly Lima Costa, Sílvia Laís Macedo de Assis, Ana Carolina Pinheiro Dias, Antonio Manuel Pinto Júnior, Vania Brilhante e Ana Paula Rodrigues Guimarães.

PROBIÓTICO

Bidrilac[®]

Lactobacillus acidophilus, LA-5[®]
Bifidobacterium lactis, BB-12[®]

O probiótico com extensa
comprovação científica²



- ◆ Bidrilac não contém glúten.¹
- ◆ Posologia prática: 1 sachê por dia.¹
- ◆ Pode ser consumido diretamente, sem misturar.¹



BB-12[®] é o Bifidobacterium mais estudado no mundo, com mais de 300 publicações²

Referências: 1. Rótulo do Produto. 2. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B and Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12[®]. Microorganisms (2014), 2(2), 92-110)

BIDRILAC[®]: Os probióticos Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium Lactis contribuem para o equilíbrio da flora intestinal. Seu consumo deve estar associado a uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudáveis. A porção diária do produto (equivalente a um sachê) contém 10⁹ UFC de probiótico. **Recomendação:** gestantes, nutrizes e crianças até 3 (três) anos, somente devem consumir este produto sob orientação de nutricionista e/ou médico. Consumir este produto conforme a Recomendação de Ingestão Diária constante da embalagem. **Ingredientes:** Lactobacillus acidophilus, LA-5[®], Bifidobacterium lactis, BB-12[®], Inulina, Manitol, Aroma baunilha e Dióxido de silício (antiaglomerante). **NÃO CONTÉM GLÚTEN.** BB-12[®] e LA-5[®] são marcas registradas de Chr. Hansen A/S. **Fabricado por:** Chr. Hansen-Dinamarca. **Importado e distribuído por:** Laboratório Daudt Oliveira LTDA, Rua Simões da Mota, 57, Rio de Janeiro-RJ CEP:21540-100. **Responsável Técnico:** Roquele Gomes Focco – CRF/RJ 7193. **MS:4.9041.0067.001-8**

Setembro/2016

SAC
0800 707 0987
sac@grupodaudt.com.br
www.grupodaudt.com.br

Daudt
SAÚDE DESDE 1882

Diretoria das Sociedades

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED)



Diretoria Biênio 2015-2016: Presidente: Ramiro Robson Fernandes Mascarenhas • Vice-Presidente: Admar Borges da Costa Júnior • 1º Secretário: Paulo Fernando Souto Bittencourt • 2º Secretário: Julio Cesar Souza Lobo • 1º Tesoureiro: José Celso Ardengh • 2º Tesoureiro: Maria Elizabeth Cardoso de Castro • Presidente Eleito 2017-2018: Flávio Hayato Ejima (DF) Sede: Rua Peixoto Gomide, 515 – conjunto 44 – 01409-001 – São Paulo- SP – Tel/Fax: (11) 3148-8200/3148-8201 – e-mail: sobed@uol.com.br – site: www.sobed.org.br.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA (FBG)



Diretoria Biênio 2015-2016: Presidente: Maria do Carmo Friche Passos • Vice-Presidente: James Ramalho Marinho • Secretário Geral: Ricardo Correa Barbuti • 1º Secretária: Eponina Maria O. Lemme • Diretor Financeiro: Celso Mirra de Paula e Silva • Coordenador do FAPEGE: Luciana Dias Moretzshon • Presidente Eleito 2016-2018: Flávio Antonio Quilici - Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2391, 10º andar – cj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP – Tel: (11) 3813-1610/3813-1690.Fax: (11) 3032-1460 – e-mail: fbg@fbg.org.br – site: www.fbg.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH)



Diretoria 2016-2017: Presidente: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes • 1º Vice-Presidente: Carlos Eduardo Brandao • Mello • Secretária Geral: Edna Strauss • Secretário Adjunto: Andrea Doria Batista • 1º Tesoureiro: Fábio Marinho do Rego Barros • Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 cj. 102 | São Paulo - SP - CEP 01452-000 | Telefone: (11) 3812-3253 • (11) 3032-3125 (fax) | secretaria@sbhepatologia.org.br

COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA (CBCD)



Diretoria Biênio 2015-2016: Presidente: Bruno Zilberstein • Vice-Presidente: Delta Madureira Filho • 1º Secretário: Carlos Eduardo Jacob • 2º Secretário: Marco Túlio Costa Diniz • Diretor Financeiro/ Tesoureiro: Marco Aurélio Santo • 2º Tesoureiro: Fernando Antonio Siqueira Pinheiro • Sede: Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 278 – 6º andar – salas 10 e 11 • 01318-901 – São Paulo – SP – Tel: (+5511) 3266 6201 - Fax: (+5511) 3288 8174. e-mails: tecad@cbcd.org.br - secretaria@cbcd.org.br - www.cbcd.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MOTILIDADE DIGESTIVA E NEUROGASTROENTEROLOGIA (SBMDN)



Diretoria da SBMDN - Gestão 2015-2016: Presidente:Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho • Vice presidente:Tomás Navarro Rodriguez • Secretária geral: Angela C. G. Marinho Falcão Primeira secretária: Claudia Cristina de Sá • Primeiro tesoureiro: Luiz Henrique de Souza Fontes • Segundo tesoureiro: Roberto Luiz Silva Oliveira • Diretor científico: Gerson Ricardo de Souza Domingues • Vice-diretor científico: Lúcia Câmara Castro Oliveira Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391, Conj. 102, Jardim Paulistano – 01452-000 – São Paulo, SP – Fone: (11) 3518-9117 – e-mail: sbmd@sbmdn.org.br – site: www.sbmdn.org.br

avide

racecadotril

A opção **rápida¹ e segura^{1,2}**
no tratamento da diarreia aguda

○ **tratamento rápido¹ e seguro^{1,2}**
para quem **não tem tempo a perder**



• **Rápido início de ação^{1,4}**



• **Rápida resolução dos sintomas abdominais¹**



• **Sem efeito sobre a motilidade intestinal^{2,3,4}**



Referências Bibliográficas: 1.PRADO, D. A Multinational Comparison of Racecadotril and Loperamide in the Treatment of Acute Watery Diarrhoea in Adults. Scand J Gastroenterol, v. 6, 2002. 2.WANG, H. H. et al. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. World J Gastroenterol, v. 11, n. 10, p. 1540-1543, 2005. 3.Bula do produto AVIDE: cápsulas. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Guarulhos, SP. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 4.BAUMER, P. et al. Effects of acetorphan, naenkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. Gut, v. 33, p. 753-758, 1992.

Avide (racecadotril). 100 mg. Cápsula dura. USO ORAL. USO ADULTO. Indicações: Avide é indicado no tratamento da diarreia aguda. **Contraindicações:** Avide é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Gravidez e lactação. Diarreia enteroinvasiva caracterizada por febre e sangue. **Cuidados e advertências:** gravidez e lactação: Avide não deve ser usado na gravidez, a menos que os benefícios potenciais compensem os riscos. Categoria de risco na gravidez: B. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Avide é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.** Não estão disponíveis dados adequados em seres humanos, para o uso de racecadotril durante a lactação. Estudos com animais não identificaram qualquer risco para a lactação. Nenhum efeito adverso sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas foi identificado. Não existem recomendações ou cuidados especiais sobre o uso de racecadotril em pacientes idosos. Não é necessário ajuste da dosagem. Não há dados de segurança e eficácia de racecadotril 100 mg cápsula em crianças. **Interações medicamentosas:** nenhum estudo específico em seres humanos foi realizado. Racecadotril não inibe nem induz o citocromo P450 em modelos animais. O tratamento conjunto com loperamida ou nifuroxazida não modifica a cinética da racecadotril. Não modifica a união às proteínas de fármacos fortemente unidos a elas como a tolbutamida, varfarina, ácido niflúmico, digoxina ou a fenitoína. A presença de alimentos no tubo digestivo não influencia a absorção do medicamento. **Reações adversas:** durante as pesquisas clínicas, náusea e vômito, constipação, vertigem e cefaleia também foram raramente relatadas. Tem sido relatado pós-comercialização, raros casos de reação alérgica (2,9 relatos/1 milhão de pacientes adultos expostos), incluindo rash cutâneo, urticária e angioedema. **Posologia:** deve ser administrado juntamente com o tratamento de reidratação oral ou parenteral. O tratamento deve ser iniciado com uma única cápsula de 100 mg, administrada por via oral independentemente do horário. A continuação do tratamento é com administração oral do produto em períodos aproximados de 8 em 8 horas até que a diarreia cesse. A dose diária não deve exceder 400 mg. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS - 1.0573.0476. **MB_01 SAP 4526000.** **Material técnico científico de distribuição exclusiva à classe médica.**

Contraindicações: Avide é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Gravidez e lactação. Diarreia enteroinvasiva caracterizada por febre e sangue. **Interações medicamentosas:** nenhum estudo específico em seres humanos foi realizado. Racecadotril não inibe nem induz o citocromo P450 em modelos animais. O tratamento conjunto com loperamida ou nifuroxazida não modifica a cinética da racecadotril. Não modifica a união às proteínas de fármacos fortemente unidos a elas como a tolbutamida, varfarina, ácido niflúmico, digoxina ou a fenitoína. A presença de alimentos no tubo digestivo não influencia a absorção do medicamento.



Julho/2016



Informações aos Autores

Modificado em setembro de 2012

A GED, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED, da Federação Brasileira de Gastroenterologia – FBG, da Sociedade Brasileira de Hepatologia – SBH, do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD e da Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva – SBMD, tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Gastroenterologia, da Endoscopia Digestiva, da Hepatologia, da Cirurgia Digestiva e da Motilidade Digestiva.

São publicáveis as colaborações que, enviadas à Secretaria da GED (Av. Brig. Faria Lima, 2.391 – 10º andar – cj. 102 – 1452-000 – São Paulo, SP, e-mail ged@fbg.org.br), forem aceitas pelo Conselho Editorial e não tenham sido previamente publicadas e nem o venham a ser, simultaneamente, em outros periódicos. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa. A critério do Conselho Editorial, poderão ser considerados manuscritos em língua inglesa e castelhana.

A GED adota as regras da Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals emitidas pelo International Committee for Medical Journal Editors, disponível na Internet (<http://www.icmje.org>).

CONTEÚDO DA GED

Editoriais

Destinam-se à apresentação de temas de natureza polêmica, atual e de impacto, nos quais os editores da GED percebam a necessidade de manifestar de forma sintética a visão destes editores, abordando ou não artigos publicados na GED. Serão escritos pelos editores e/ou membros do Conselho Editorial ou, mediante convite, por outros especialistas.

Artigos Originais

De pesquisa clínica e/ou experimental, devem apresentar a aprovação da pesquisa pelo Conselho de Ética do hospital, serviço ou instituição onde o trabalho foi realizado. Os artigos devem ser estruturados com os seguintes itens: Resumo e Unitermos, Summary e Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências (acompanhado de unitermos). O título do Artigo Original deverá ser bilíngue (português e inglês).

Introdução – Em que se apresenta a justificativa para o estudo, com referências relacionadas ao assunto e o objetivo do artigo.

Métodos – Em que se apresentam: a) descrição da amostra utilizada; b) mencionar se há consentimento informado; c) identificação dos métodos, aparelhos e procedimentos

utilizados, de modo a permitir a reprodução dos resultados pelos leitores; d) breve descrição e referências de métodos publicados mas não conhecidos amplamente; e) descrição de métodos novos ou modificados; f) se for o caso, referir a análise estatística utilizada, bem como os programas empregados.

Resultados – Em que serão apresentados os resultados em sequência lógica, em forma de texto, tabelas e ilustrações; recomenda-se evitar repetição excessiva de dados em tabelas ou ilustrações e no texto. No texto, números menores que 10 serão grafados por extenso; de 10 em diante, serão expressos em algarismos arábicos.

Discussão – Em que serão enfatizados: a) os aspectos originais e importantes do artigo, evitando repetir dados já apresentados anteriormente; b) a importância e as limitações dos achados, confrontando com dados da literatura; c) a ligação das conclusões com os objetivos do estudo; d) as conclusões decorrentes do estudo.

Referências – As Referências devem ser numeradas na ordem em que são citadas primeiramente no texto. Elas devem seguir as regras do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – <http://www.icmje.org>. Alguns exemplos mais comuns são apresentados a seguir.

Exemplos:

1. Artigo padrão em periódico (devem ser listados todos os autores; se houver mais de seis, citar os seis primeiros, seguidos por *et al.*): Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagle Y, Craven DE, Katz AJ, Brint SJ, *et al.* Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321:708-12.
2. Autor institucional: NHI Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA.* 1994;272:65-9.
3. Livro com autor(es) responsável(is) por todo o conteúdo: With TK. *Bile pigments.* New York: Academic Press, 1968.
4. Livro com editor(es) como autor(es): Magrath I, editor. *The non-Hodgkin's lymphomas.* 2nd ed. London: Arnold, 1997.
5. Capítulo de livro: Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. *Maingot's abdominal operations.* New York: Lange Publishers, 1990:1471-2

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o *Index Medicus (List of Journals Indexed)*. Se o periódico não constar dessa lista, grafar o nome por extenso.

Tabelas – As tabelas devem possuir um título sucinto, com

XV Semana Brasileira do Aparelho Digestivo

XV SBAD

29 de Outubro a 02 de Novembro de 2016

ExpoMinas | Belo Horizonte | MG



Realização



Gerenciamento



Agência de Viagem



Acesse o site sbad2016.com.br e faça já a sua inscrição!

itens explicativos dispostos em seu pé. Devem ser numerados sequencialmente com algarismos arábicos.

Figuras – Serão aceitas figuras em preto e branco. Figuras coloridas poderão ser publicadas quando forem essenciais para o conteúdo científico do trabalho; nesses casos, o ônus de sua publicação caberá aos autores.

Artigos de Revisão

Somente serão aceitos quando, a convite dos editores da publicação, fizerem parte da linha de pesquisa do autor, comprovada pela presença de artigos originais na bibliografia e citados no texto.

Relato de Caso

Devem ser objetivos e precisos, contendo os seguintes itens: 1) Resumo e Unitermos, Summary e Keywords; 2) Introdução; 3) Relato objetivo; 4) Discussão; 5) Conclusões; 6) Referências. O título do Relato de Caso deverá ser bilíngue (português e inglês).

Cartas ao Editor

Cartas endereçadas ao(s) editor(es) serão consideradas para publicação se promoverem discussão intelectual sobre determinado artigo de publicação recente. Devem conter título informativo e não mais que 500 palavras. Se aceita, uma cópia será enviada ao autor do trabalho que suscitou a discussão, com convite para submeter uma réplica que será publicada junto com a carta.

Conflito de interesses

Conforme determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 102/2000) e do Conselho Nacional de Saúde (196/96) o(s) autor(es) deve(rão) tornar explícito, por meio de formulário próprio (Divulgação de potencial conflito de interesses), qualquer potencial conflito de interesse relacionado ao artigo submetido. A presente exigência visa informar sobre relações profissionais e/ou financeiras (como patrocínios e participação societária) com agentes financeiros relacionados aos produtos farmacêuticos ou equipamentos envolvidos no artigo, os quais podem teoricamente influenciar as interpretações deste. A existência ou não de conflito de interesses declarado estará ao final de todos os artigos publicados.

Bioética de experimentos com seres humanos

Experimentos envolvendo seres humanos devem seguir resolução específica do Conselho Nacional de Saúde (196/96), disponível na Internet (<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso/96de96.doc>), incluindo a assinatura de um termo de consentimento informado e a proteção da privacidade dos voluntários.

Bioética de experimentos com animais

Experimentos envolvendo animais devem seguir resoluções específicas (Lei 6.638, de 8/5/1979, e Decreto 24.645, de 10/7/1934).

Ensaio clínico

Artigos que contêm resultados de ensaios clínicos deverão

possibilitar todas as informações necessárias à sua adequada avaliação, conforme previamente estabelecido. Os autores deverão referir-se ao “CONSORT” (www.consort.statement.org).

Revisão pelos pares

Todos os artigos submetidos serão avaliados por dois revisores, os quais emitirão parecer fundamentado que servirá para o(s) editor(es) decidir(em) sobre sua aceitação. Os critérios de avaliação incluem originalidade, contribuição para corpo de conhecimento da área, adequação metodológica, clareza e atualidade. Os artigos aceitos para publicação poderão sofrer revisões editoriais para facilitar sua clareza e entendimento sem alterar seu conteúdo.

Direitos autorais

Todas as declarações contidas nos artigos serão da inteira responsabilidade dos autores. Aceito o artigo, a GED passa a deter os direitos autorais do material. Assim, todos os autores dos artigos submetidos à GED devem encaminhar um Termo de Transferência de Direitos Autorais. O autor responsável pela correspondência receberá 20 separatas impressas do artigo e o arquivo correspondente em formato pdf.

COMO ENVIAR O ARTIGO

O(s) autor(es) deve(m) encaminhar:

- Carta de apresentação assinada por todos os autores ou pelo primeiro autor em nome dos demais, contendo:
 - 1) Informação à respeito de submissão prévia ou dupla ou submissão de qualquer parte do artigo atual;
 - 2) Uma declaração de relações, financeiras ou não, que possam levar a conflito de interesses;
 - 3) Uma declaração de que o artigo foi lido e aprovado por todos os coautores e que os critérios necessários para a declaração de autoria (consultar Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) foram alcançados por todos os autores e que cada autor afirma que os dados do manuscrito são verdadeiros;
 - 4) Nome, endereço, telefone e e-mail do autor para correspondência; ele será o responsável pela comunicação com os outros autores a respeito de revisões e provas gráficas.

- Termo de Divulgação de Potencial Conflito de Interesses.
 - Termo de Transferência de Direitos Autorais.
- A submissão do artigo pelo correio eletrônico (e-mail) possibilita maior agilidade no procedimento de revisão. Para isso, será necessário o envio dos arquivos contendo o texto e as figuras para o e-mail da GED (ged@fbg.org.br). Mensagem aos editores com identificação dos autores deve ser enviada, acompanhada dos endereços convencional e eletrônico e de informações sobre o formato utilizado.

O artigo deverá ser enviado em anexo, como attachment, no formato Word para Windows. As figuras deverão estar nos formatos JPEG ou TIFF. ■

Informations to Authors

Last modified September 2012

GED is the official journal of the Brazilian Society of Digestive Endoscopy – SOBED, the Brazilian Federation of Gastroenterology – FBG, the Brazilian Society of Hepatology – SBH, the Brazilian College of Digestive Surgery – CBCD, and of the Brazilian Society of Digestive Motility – SBMD, and the purpose of the journal is to publish papers that may contribute towards the progress of Gastroenterology, Digestive Endoscopy, Hepatology, Digestive Surgery and Digestive Motility. Papers sent to the GED Secretariat (Av. Brig. Faria Lima, 2.391 – 10º andar – cj. 102 – 1452-000 – São Paulo, SP, Brazil, e-mail ged@fbg.org.br), which are accepted by the Editorial Board, and which have not been previously or will not be concomitantly published in other journals may be published.

Papers drafted in the Portuguese language will be accepted. At the discretion of the Editorial Board, papers in the Spanish and in the English language may also be accepted.

GED adopts the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee for Medical Journal Editors, available in the Internet (<http://www.icmje.org>).

GED CONTENTS

Editorials

Intended to present polemic, current, and impacting topics whenever GED editors feel the need to present their view in a synthetic manner, whether or not such topics are presented in GED published papers.

Editorials are written by the editors and/or by Editorial Board members, or by invited specialists.

Original Articles

Clinical and/or experimental research papers should present the approval of the research given by the Ethics Committee of the hospital, clinic, or institution where the study was carried out. The following items must be included: Summary (and keywords), Introduction, Methods, Results, Conclusions, References, and Summary and Keywords. The title of the Original Article must be bilingual (Portuguese and English).

Introduction – Presents the justification for the study, with references related to the topic and the objective of the paper.

Methods – Presenting:

- a) Description of the sample used;
- b) Mention whether or not an informed consent has been obtained;
- c) Identification of methods, devices, and procedures used in order to permit reproduction of the results by the readers;
- d) Brief description and references to methods that have been published but that are not broadly known;
- e) Description of new methods or of modified methods;
- f) Mention the statistical analysis or the software used, as the case may be.

Results – Presenting results in a logical sequence, in text format with tables and illustrations; authors should avoid excessive information repetition in the tables and illustrations and in the text. In the text, numbers below ten will be written in full, whereas numbers 10 and beyond will be written in Arabic numbers.

Discussion – Emphasis will be given to:

- a) Original and major aspects of the paper, without repetition of the aspects previously presented;
- b) Relevance and limitations of the findings,

- comparing them to information in the literature;
- c) Connection of the conclusions to the objectives of the study;
 - d) Conclusions arising out of the study.

References – Bibliographic references should appear in the order in which they are first quoted in the text. They should follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – <http://www.icmje.org>. Some of the more usual examples are presented.

Examples:

1. Standard paper in journals (all authors must be listed; if they are more than six, list the first six followed by *et al.*): Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagle Y, Craven DE, Katz AJ, Brint SJ, *et al.*. Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 1989;321:708-12.
2. Author institutional: NHI Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA*. 1994;272:65- 9.
3. Book with author(s) responsible for the full text With TK. Bile pigments: New York: Academic Press, 1968.
4. Book with editor(s) as author(s): Magrath I, editor. The non-Hodgkin's lymphomas. 2nd ed. London: Arnold, 1997.
5. Chapter of a book: Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. Maingot's abdominal operations. New York: Lange Publishers, 1990:1471-2.

The titles of journal should be abbreviated according to the *Index Medicus (List of Journals Indexed)*. If the journal is not included in such list, write the name in full.

Tables – Tables should have a summarized title,

with explanatory comments at the foot of the table. They should be sequentially numbered with Arabic numbers.

Figures – Black and white figures will be accepted. Color figures may be published when they are essential for the scientific contents of the paper; in such case, the cost of publishing colored figures will be covered by the authors.

Letters to the Editor

Letters sent to the editor(s) will be considered for publication if they carry an intellectual discussion regarding a recently published article. They should have an informative title and not more than 500 words. If accepted, a copy will be sent to the author of the paper that raised the discussion, with an invitation to submit a reply to be published together with the letter.

Conflict of interests

As determined by the Sanitary Surveillance Agency (RDC 102/2000) and by the National Health Council (196/96) author(s) should inform explicitly in the adequate form (Disclosure of potential conflict of interests) about any potential conflict of interests related to the paper submitted.

This requirement is intended to inform about professional and/or financial relations (with sponsorships and corporate interests) with financial agents related to medical drugs or equipment involved in the paper, which may theoretically influence the interpretation of the paper. The existence or non-existence of a declared conflict of interests shall be included at the end of all articles published.

Bioethics of experiments involving human beings

Experiments involving human beings shall follow the specific resolution of the National Health Council available in the Internet address (<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso/96de96.doc>), including the signature of an informed consent and the protection to volunteer privacy.

Bioethics of experiments involving animals

Experiments involving animals shall follow specific resolutions (Law 6,638, of May 8, 1979, and Decree 24,645, of July 10, 1934).

Clinical Assays

Article containing results of clinical assays should disclose all information required for their proper evaluation, as previously established. Authors shall refer to the "CONSORT" (www.consort.statement.org).

Review by peers

All articles submitted shall be evaluated by two analysts, who shall issue a fundamented opinion to be used by the editors to decide whether or not the paper will be accepted. Evaluation criteria include originality, contribution to the body of knowledge in the area, methodological adequacy, clarity, and contemporaneity. Articles accepted for publication may have editorial revisions to improve clarity and understanding without changing its contents.

Copyrights

All statements contained in the articles will be under the full responsibility of the authors. After and article is accepted, GED becomes the owner of copyrights of the material. Thus, all authors of the articles submitted to GED should also send a Deed of Copyright Assignment. The author incharge of receiving letters from the readers will receive 20 printed copies of the article and the corresponding pdf file.

- 2) A declaration of relations, financial or otherwise, that could lead to a conflict of interests;
- 3) A declaration that the article has been read and approved by all coauthors and that the criteria to claim authorship (see Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) have been met by all authors and that each author represents that the information in the manuscript is true;
- 4) Name, address, telephone number, and e-mail of the author who will receive letters; this author will be responsible to communicate revisions and print proofs to the other authors.

- Deed of Disclosure of a Potential Conflict of Interests.
- Deed of Copyright Assignment.

Submission of a paper by e-mail allows for greater efficiency of the revision procedures. For that purpose, the text and the figures files shall be sent to the GED e-mail (ged@fbg.org.br).

Messages to the editors with identification of the authors should be sent together with conventional and electronic addresses, and together with information about the format used. The paper shall be sent as an attachment, as a Word for Windows file. Figures shall be in the JPEG or TIFF formats. ■

HOW TO SEND A PAPER

The author(s) should send:

- A letter of submission signed by all authors or by the first author to appear in the list on behalf of all authors, containing:
 - 1) Information regarding a prior or double submission of any part of the paper being submitted;

Frequência de câncer gástrico no serviço de endoscopia de um hospital-escola de Goiânia

Gastric cancer frequency in the endoscopy service of a university hospital in Goiânia

THALLES EDUARDO DIAS DOS SANTOS,¹ ANDRÉ HENRIQUE DE OLIVEIRA E SILVA,¹ LUCIANA MORELLI CALDEIRA²

RESUMO

Introdução: As neoplasias gástricas estão entre as principais causas de mortalidade por câncer no Brasil e no mundo. São a quarta causa mais comum de câncer e a segunda causa de morte por doença maligna no mundo. Elas se desenvolvem por meio de um longo período de lesões pré-cancerígenas, o que pode levar de anos a décadas. O diagnóstico do câncer gástrico é feito através da endoscopia digestiva alta com biópsia, sendo o método mais eficaz. **Objetivo:** O presente estudo objetiva descrever a frequência dos casos de câncer gástrico diagnosticados pelo Serviço de Endoscopia Digestiva da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia no ano de 2013.

Método: Trata-se de um estudo populacional, de caráter analítico e quantitativo. Na pesquisa foram coletados dados secundários provenientes dos registros de exames de endoscopia digestiva alta da referida instituição, sendo incluídos exames endoscópicos com relato de realização de biópsia para estudo histopatológico. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, faixa etária, classificação endoscópica e tipo histológico. **Resultados:** Dos 121 pacientes incluídos inicialmente, 12 tiveram diagnóstico confirmado pelo exame histopatológico, o que corresponde a uma frequência de câncer de 9,92% na amostra. Dentre os pacientes diagnosticados com câncer, oito (66,67%) são do sexo masculino e quatro (33,33%) do sexo feminino. A média de idade dos pacientes diagnosticados com câncer foi de 61,78 anos, variando entre 33,92 anos e 81,75 anos, com mediana de 65,63 anos. No tocante à localização das lesões neoplásicas, quatro

(33,33%) localizavam-se no antro, três (25%) no corpo, duas (16,67%) na *incisura angularis*, duas (16,67%) no piloro e uma (8,33%) com acometimento de todo o órgão. Ao histopatológico foram diagnosticados três casos (25%) de adenocarcinoma gástrico microtubular, dois casos (16,67%) de adenocarcinoma gástrico tubular, dois casos (16,67%) de adenocarcinoma gástrico mucinoso, dois casos (16,67%) de adenocarcinoma pouco diferenciado, um caso (8,33%) de adenocarcinoma gástrico sem outra especificação (SOE), um caso (8,33%) de neoplasia pouco diferenciada e um caso de adenocarcinoma com células em anel de sinete (8,33%). **Conclusão:** A frequência dessa enfermidade no Serviço avaliado não predominou em um sexo em relação ao outro, predominando na faixa etária entre 60 e 69 anos, com quatro acometimentos nesse grupo. O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma gástrico microtubular e o antro foi o local mais frequentemente acometido. No futuro podem ser avaliadas informações clínicas para uma maior compreensão do comportamento desta doença em nosso local de estudo.

Unitermos: Endoscopia Digestiva Alta, Câncer Gástrico, Exame Histopatológico.

SUMMARY

Introduction: Gastric cancer are among the leading causes of cancer mortality both in Brazil and worldwide. It is the fourth most common cause of cancer and the

1. Acadêmicos do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC - Goiás). 2. Professora Assistente do Departamento de Medicina da PUC-Goiás e da Universidade Federal de Goiás (UFG) e Membro titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. **Endereço para correspondência:** Luciana Morelli Caldeira - Rua C-258 - nº 424 - Apto. 1502 - Setor Nova Suiça - Goiânia - GO - CEP 74 280-210/ **e-mail:** lumorellical@gmail.com **Recebido em:** 25/03/2016. **Aprovado em:** 14/05/2016.

second leading cause of death from malignancy in the world. It develops through a long period of pre-cancerous lesions, which may take years to decades. The diagnosis of gastric cancer is done by upper gastrointestinal endoscopy with biopsy, the most effective method. **Aim:** This study aims to describe the frequency of gastric cancer cases diagnosed by the Digestive Endoscopy Service of Santa Casa de Misericórdia de Goiânia in 2013. **Methods:** This is a populational, analytical and quantitative study. In the survey it were collected secondary data from the examination records of endoscopy of the institution. It were included endoscopic examinations with reports of a biopsy for histopathological study. The variables analyzed were: age, gender, age group, endoscopic classification and histologic type. **Results:** Of the 121 patients initially included, 12 had a diagnosis confirmed by histopathological exam, which corresponds to a 9.92% cancer rate in the sample. Among patients diagnosed with cancer, eight (66.67%) were male and four (33.33%) female. The average age of patients diagnosed with cancer was 61.78 years, ranging from 33.92 years to 81.75 years, with a median of 65.63 years. Regarding the location of neoplastic lesions, four (33.33%) were located in the den, three (25.00%) in the body, two (16.67%) in *incisura angularis*, two (16.67%) in pylorus and one (8.33%) with involvement of the entire organ. The histopathological diagnosis were: three cases (25%) of microtubule gastric adenocarcinoma, two cases (16.67%) of tubular adenocarcinoma, two cases (16.67%) of mucinous adenocarcinoma, two cases (16.67%) of poorly differentiated adenocarcinoma, one case (8.33%) of gastric adenocarcinoma not otherwise specified (NOS), one case (8.33%) of poorly differentiated cancer and one case with signet ring cell adenocarcinoma (8.33%). **Conclusion:** The frequency of this disease in the assessed service did not prevail in one sex over the other, it were predominant in the age group of 60-69 years with four involvements in this group. The most common histological type was microtubule gastric adenocarcinoma and the den was the site most commonly affected. In the future it can be assessed clinical information for a better understanding of the behavior of this disease in our study site.

Keywords: Upper Digestive Endoscopy, Gastric Cancer, Histopathological Exam.

INTRODUÇÃO

As neoplasias gástricas estão entre as principais causas de mortalidade por câncer no Brasil e no mundo. É a quarta cau-

sa mais comum de câncer e a segunda causa de morte por doença maligna no mundo.^{1,2,3} Segundo a estimativa de 2016 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), espera-se 12.920 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.600 em mulheres para o Brasil neste ano. Valores correspondentes a um risco estimado de 13,04 casos novos a cada 100 mil homens e 7,37 para cada 100 mil mulheres.

Excetuando-se os tumores de pele não melanoma na região Centro-Oeste, o câncer de estômago em homens é o quarto mais frequente (11,50/ 100 mil). Já para o sexo feminino, na mesma região, é o sexto mais frequente (6,35/100 mil).⁴

A maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados da doença, quando reduz a efetividade do tratamento; sendo assim, o diagnóstico precoce poderia proporcionar uma maior sobrevida destes pacientes.⁵

Etiologia é considerada multifatorial (ambiental e genética). O fator ambiental é sugerido como o maior responsável pelo câncer gástrico, sendo os principais fatores os dietéticos e a presença de *Helicobacter pylori*.⁵ A infecção por esse agente pode proporcionar risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia gástrica e tem revelado, através de estudos epidemiológicos, um risco de até seis vezes para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.⁶ Outros fatores também têm sido associados com o aumento de risco de neoplasia gástrica como gastrite atrófica, úlcera gástrica benigna, anemia perniciosa, pólipos gástricos (adenomas, papilomas, adenomas papilares), cirurgias gástricas prévias, gastrite hipertrófica (doença de Ménétrier), fator hereditário, álcool e fumo.^{3,6,7,8,9,10}

Há três tipos histológicos predominantes através dos quais os tumores do estômago podem se apresentar: adenocarcinoma (responsável por 95% dos tumores), linfoma, diagnosticado em cerca de 3% dos casos, e leiomiossarcoma.⁵

O câncer gástrico apresenta classificações de importância relevante para uma melhor conduta terapêutica. De acordo com a forma de apresentação em 1926, foi criada a classificação macroscópica de Borrmann para câncer gástrico avançado, dividido em quatro tipos: Tipo I - polipoide, Tipo II - câncer ulcerado, Tipo III - câncer ulcerado e infiltrante e Tipo IV - infiltração cancerosa difusa.^{3,5,7} Em 1962, a Sociedade Japonesa de Pesquisa do Câncer Gástrico estabeleceu a classificação endoscópica do câncer precoce de estômago,

sendo composta por Tipo I – elevado, Tipo IIa – superficial levemente elevado, Tipo IIb – superficial plano, Tipo IIc – superficial deprimido, Tipo III – escavado. Em tipos mistos, se coloca primeiro o que tem maior diâmetro.^{3,11} A classificação histológica de Lauren (1965)¹² caracterizou o adenocarcinoma gástrico em dois tipos: intestinal e difuso.^{7,12,13}

As manifestações clínicas variam de acordo com o estágio em que se encontra a doença.³ Câncer gástrico precoce se define como um adenocarcinoma limitado somente à mucosa e à submucosa, com comprometimento de gânglios linfáticos ou não. O câncer gástrico avançado é definido pela invasão além da submucosa.^{3,11} Em estágios iniciais, o carcinoma é geralmente assintomático ou apresenta sintomas dispépticos inespecíficos. Os sintomas mais comuns no câncer gástrico são perda ponderal, dor epigástrica, náuseas, anorexia, disfagia, saciedade precoce e no exame físico, que denotam doença avançada, incluem massa abdominal palpável e linfadenopatias.^{2,3,5,7,11,14,15,16}

O diagnóstico do câncer gástrico é feito comumente através da endoscopia digestiva alta com biópsia, sendo o método mais eficiente, com uma sensibilidade e especificidade de 99%.^{2,3,7,14} Essa técnica permite informar o tamanho do tumor, sua localização, características macroscópicas e tipo histológico.¹⁷

O câncer gástrico se desenvolve por meio de um longo período de lesões pré-cancerígenas, o que pode levar anos a décadas. Por esse motivo, a identificação de tais lesões e o rastreamento endoscópico dos pacientes com alto risco de câncer gástrico podem ajudar na detecção de lesões malignas em estágios iniciais, que ainda são operáveis e apresentam grande probabilidade de cura.

Um estudo em larga-escala estimou que as taxas de progressão para câncer gástrico em dez anos de seguimento para pacientes com gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia de baixo grau ou displasia de alto grau foi de 0,8%, 1,8%, 4% e 33%, respectivamente.¹⁸

É recomendado que os pacientes que são submetidos à endoscopia digestiva alta devido a sintomas gastrointestinais tenham pelo menos cinco sítios de biópsia, incluindo duas da mucosa antropilórica (grande e pequena curvatura), uma da *incisura angularis* e duas do corpo gástrico (grande e pequena curvatura). Se infecção por *H. pylori* é diagnosticada, tratamento levando à sua erradicação deve ser administrado. A

lesão gástrica pré-maligna mais frequentemente encontrada é a metaplasia intestinal; mas, a grande maioria dos pacientes com essa alteração não desenvolve câncer gástrico.¹⁹

É relevante o conhecimento da frequência de câncer de estômago na população atendida pelo Serviço de Endoscopia Digestiva da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia (SCMG), assim como em qual estágio são detectadas as lesões que compõem o espectro de apresentação endoscópica do câncer gástrico. Com isso, poderemos utilizar os resultados desse trabalho para conhecer melhor o número de casos e o seu estágio, a fim de aprimorar a aquisição de informações dos médicos e acadêmicos sobre a enfermidade, possibilitando assim melhor seguimento dos pacientes portadores dessa doença.

Esse trabalho tem por objetivo catalogar e descrever os laudos endoscópicos feitos pelo Serviço de Endoscopia Digestiva da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia no ano de 2013, conhecer a frequência de câncer gástrico na população estudada, bem como a distribuição das lesões neoplásicas entre os sexos e faixas etárias, a classificação endoscópica e histológica encontrada e o seu grau de diferenciação.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo populacional, de caráter analítico e quantitativo no Serviço de Endoscopia Digestiva da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia, estado de Goiás. Na pesquisa de campo foram coletados dados secundários provenientes dos registros de exames de endoscopia digestiva alta da referida instituição no ano de 2013.

Foram incluídos na pesquisa todos os laudos endoscópicos de pacientes desse serviço no período delimitado, de ambos os sexos e com idades aleatórias. Destes laudos, foram separados para análise os que possuíam relato da realização de biópsia para estudo histopatológico.

Foram considerados nos laudos histopatológicos todos os diagnósticos correspondentes a câncer gástrico, incluindo os tipos de adenocarcinoma gástrico: adenocarcinoma gástrico SOE, adenocarcinoma gástrico tubular, adenocarcinoma gástrico microtubular (sem outra especificação), adenocarcinoma gástrico mucinoso, adenocarcinoma gástrico com células em anel de sinete e adenocarcinoma gástrico pouco diferenciado e também o diagnóstico de neoplasia pouco diferencia-

da. Foram excluídos do estudo os exames endoscópicos que não possuíam referência de realização de biópsia para avaliação histopatológica e presença de laudos histopatológicos ou endoscópicos incompletos.

A coleta de dados foi iniciada após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética.

Para a pesquisa lançamos mão dos laudos histopatológicos no laboratório de patologia da SCMG referentes às biópsias das lesões encontradas nos laudos endoscópicos. Os dados coletados foram distribuídos num protocolo de pesquisa elaborado pelos pesquisadores, cujos itens são: idade, faixa etária, sexo, classificação endoscópica, local das alterações suspeitas (cárdia, fundo, corpo, *incisura angularis*, antro, piloro ou todo o órgão), grau histológico e tipo histológico.

A coleta foi realizada no mês de janeiro de 2016. Depois da coleta, os dados foram codificados e armazenados em banco de dados usando o software Excel versão 12.0 – Office 2007 no computador pessoal do pesquisador e serão descartados após 5 anos da coleta.

A descrição dos resultados foi realizada por meio de cálculo de proporções e medidas de tendência central e dispersão pelo programa Epi Info™.⁷ Houve posteriormente comparação de variáveis categóricas, por meio do teste qui-quadrado. No tocante aos aspectos ético-legais, o trabalho seguiu orientações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os dados confidenciais da pesquisa foram manipulados com absoluto sigilo, assegurando a privacidade dos sujeitos, não havendo registro ou divulgação de dados que permitam sua identificação.

RESULTADOS

No presente estudo foram avaliados inicialmente 2.572 endoscopias digestivas altas que correspondem a todos os exames realizados no Serviço de Endoscopia da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia no ano de 2013. A partir daí, foi selecionado um total de 121 exames que apresentam, entre suas hipóteses diagnósticas, lesões suspeitas de neoplasias, sejam elas do tipo ulcerado, elevado, misto ou difuso (linite plástica).

Dos 121 pacientes incluídos inicialmente, apenas 12 tiveram diagnóstico confirmado pelo exame histopatológico, o que

corresponde a uma frequência de câncer de 9,92% na amostra. Do total de pacientes, 76 (62,81%) eram do sexo masculino e 45 (37,19%) do sexo feminino. Dentre os pacientes diagnosticados com câncer, oito (66,67%) são do sexo masculino e quatro (33,33%) do sexo feminino.

Como mostrado na Tabela 1, não encontramos diferença estatisticamente significativa na distribuição do câncer entre os sexos ($p > 0,05$).

Tabela 1. Frequência de câncer por sexo e faixa etária.

Variáveis	n	F de casos	FR (%)	p*
Sexo				
Masc	76	8	10,53	0,81
Fem	45	4	8,89	
Faixa Etária				
< 40	18	1	8,33	
40- 49	22	2	16,67	
50- 59	28	1	8,33	0,92
60- 69	23	4	33,33	
70- 79	21	3	25,00	
80 ou mais	9	1	8,33	
	121	12		

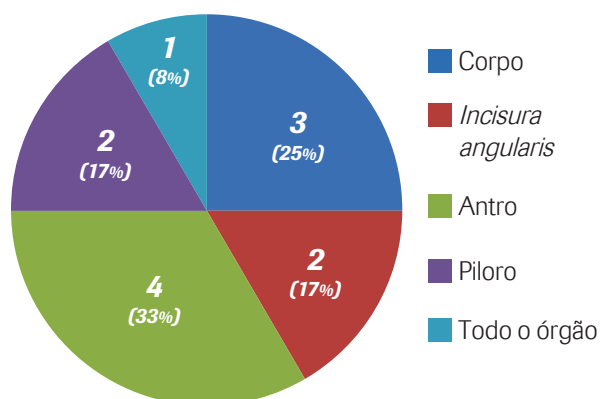
*significância estatística para $p < 0,05$

A média de idade geral dos pacientes foi de 57,55 anos, variando entre 15,58 anos e 94,25 anos, com mediana de 57,42 anos. A média de idade dos pacientes diagnosticados com câncer foi de 61,78 anos, variando entre 33,92 anos e 81,75 anos, com mediana de 65,63 anos. A distribuição dos pacientes em faixas etárias é mostrada na Tabela 1. Não houve diferenças estatisticamente significantes em relação à faixa etária e ao acometimento por câncer ($p > 0,05$).

Quanto à localização das lesões de maneira geral (incluindo neoplásicas e não neoplásicas), não houve registros de acometimento da cárdia; três (2,48%) das lesões se localizavam no fundo gástrico, 13 (10,74%) no corpo, cinco na *incisura angularis*, 91 (75,21%) no antro, cinco (4,13%) no piloro e quatro (3,31%) eram descritas em todo o órgão. Considerando apenas os locais de acometimento de lesões

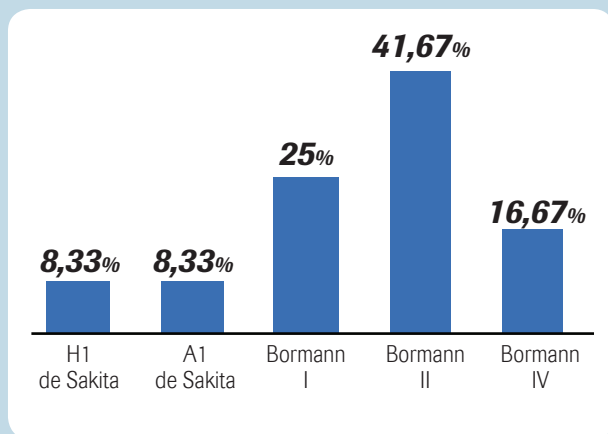
neoplásicas malignas, comprovadas pelo exame histopatológico, temos a seguinte distribuição (Gráfico 1): quatro lesões (33,33%) localizadas no antro, três lesões (25%) localizadas no corpo, duas (16,67%) na *incisura angularis*, duas (16,67%) no piloro e uma lesão (8,33%) descrita com acometimento de todo o órgão.

Gráfico 1. Localização das lesões neoplásicas.



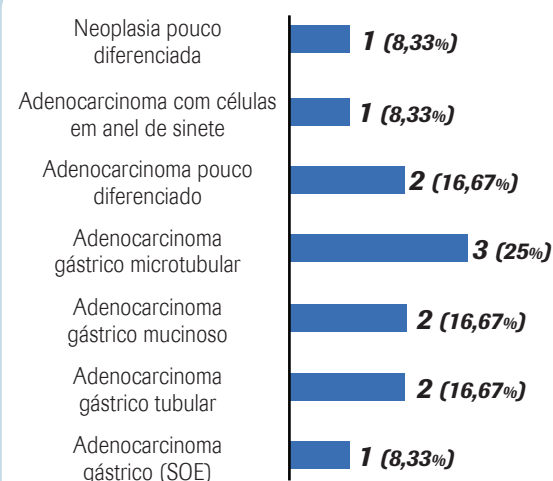
Em relação às hipóteses diagnósticas suspeitas de câncer gástrico no exame endoscópico, 30 (24,79%) eram úlceras fase H1 de Sakita, 18 (14,88%) eram úlceras em fase A1 de Sakita, 15 (12,40%) em fase A2 de Sakita, 12 (9,92%) em fase H2 de Sakita e 12 (9,92%) em fase S2 de Sakita. As demais lesões encontradas foram: quatro (3,31%) do tipo Borrmann I, três (2,48%) do tipo Borrmann II, nove (7,44%) do tipo Borrmann III, três (2,48%) do tipo Borrmann IV e nove (7,44%) foram classificadas como metaplasia intestinal. A Figura 1 mostra a distribuição da frequência dos diagnósticos endoscópicos dos pacientes com neoplasia gástrica.

Figura 2. Frequência das lesões endoscópicas que receberam diagnóstico de neoplasias gástricas.



Os resultados das biópsias realizadas são mostrados na Figura 3. Foram diagnosticados três casos (25%) de adenocarcinoma gástrico microtubular, dois casos (16,67%) de adenocarcinoma gástrico tubular, dois casos (16,67%) de adenocarcinoma gástrico mucinoso, dois casos (16,67%) de adenocarcinoma pouco diferenciado, um caso (8,33%) de adenocarcinoma gástrico sem outra especificação (SOE), um caso (8,33%) de neoplasia pouco diferenciada e um caso de adenocarcinoma com células em anel de sinete (8,33%). A classificação de Lauren foi registrada em apenas três dos exames histopatológicos, sendo que dois (16,67%) eram do tipo difuso e um (8,33%) do tipo intestinal.

Figura 3. Frequência de diagnóstico histopatológico das neoplasias gástricas.



DISCUSSÃO

A endoscopia digestiva alta é o principal método para identificar e diagnosticar lesões suspeitas de câncer gástrico. A atual tecnologia dos endoscópios permite uma avaliação completa da cavidade gástrica, com localização e delimitação da lesão identificada, avaliação de mucosa e demais lesões incluindo principalmente obtenção de amostra para análise histopatológica por meio de biópsia.²⁰

Diversos estudos mostram que os homens têm risco maior de desenvolver câncer de estômago do que as mulheres com uma relação homem/mulher 2:1.^{1,21} A relação entre os sujeitos desse estudo que apresentaram diagnóstico de câncer difere da citada, com frequências relativas semelhantes entre

os sexos. No grupo analisado, a distribuição por sexo não exibe diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

Assim como em outras neoplasias, a incidência de câncer gástrico aumenta progressivamente com a idade.²² Alguns estudos demonstram que o risco individual de câncer de estômago é estabelecido próximo ou abaixo dos 40 anos e que o aumento de sua expressão ocorre de forma significativa após essa faixa etária.²³ Somente 2% a 9% de todos os pacientes com câncer gástrico têm menos de 40 anos de idade, o que é correspondente com a frequência de 8,33% encontrada neste estudo para essa faixa etária.²⁴

No presente trabalho mais da metade dos casos (75%) foi encontrada na faixa etária acima dos 50 anos, confirmando essa tendência ao aumento da incidência do câncer gástrico na medida em que a idade se eleva.

As neoplasias gástricas possuem distribuição anatômica variável entre as populações a depender da localização geográfica, características socioeconômicas e também raciais. Neste estudo todas as lesões descritas tinham localização anatômica definida, o que não foi verificado no estudo de Arregi *et al.*,²⁵ provavelmente pela diferença na amostragem utilizada, já que esse trabalho teve uma amostragem menor.^{23,25}

A localização mais comumente referida pelos autores deste trabalho foi o antro gástrico (33,33%), seguida pelo corpo (25%), *incisura angularis* (16,67%) e piloro (16,67%). Os dados encontrados são diferentes dos descritos no estudo de Arregi *et al.*²⁵ e também dos dados de outros estudos. Uma das principais diferenças foi não haver o acometimento da cárdia, o que também pode estar relacionado ao pequeno número de casos.^{25,26,27}

A maioria das neoplasias gástricas é do tipo adenocarcinoma, sendo esse tipo histológico responsável por aproximadamente 95% dos casos.²⁸ Em nosso estudo, os adenocarcinomas representaram a maioria (91,67%) dos diagnósticos, de acordo com os estudos de Piso *et al.*²⁹ e Arregi *et al.*²⁵ Tivemos apenas um (8,33%) diagnóstico de neoplasia pouco diferenciada, fazendo com que as neoplasias epiteliais representem a maioria dos diagnósticos. A classificação de Lauren divide as neoplasias gástricas de acordo com sua configuração microscópica e com seu padrão de crescimento, separan-

do-as em dois tipos histológicos: intestinal e difuso,²³ ambos com etiologias e padrão de progressão distintos entre si.³⁰

Há bases moleculares específicas que fundamentam a importância dessa classificação no tratamento do câncer gástrico.³¹ Essa classificação, no entanto, só esteve presente em três dos exames histopatológicos neste estudo, cujo diagnóstico era adenocarcinoma, havendo uma falta de padronização entre os patologistas.

O presente estudo possibilitou a análise de fatores importantes em relação ao câncer gástrico. A frequência dessa enfermidade no serviço avaliado não predominou em um sexo em relação ao outro, predominando na faixa etária entre 60 a 69 anos, com quatro acometimentos. O tipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma gástrico microtubular e o antro, o local de maior frequência de acometimento. No futuro podem ser avaliadas informações clínicas para uma maior compreensão do comportamento dessa doença em nosso local de estudo.

Pudemos notar que tanto os laudos endoscópicos quanto os laudos de exames histopatológicos não seguem um protocolo uniformizado dentro de cada Serviço ao serem escritos, gerando maior dificuldade na avaliação de seus resultados.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
2. Vinagre RMDF, Campos BP, Sousa RMP. Case Study of Stomach Adenocarcinoma Conducted at a Cancer Referral Hospital in Northern Brazil. *Archives of Gastroenterology* 2012; 49 (2):125 – 129.
3. Esquivel LS, Isern DG. Algunas consideraciones actuales sobre el Cáncer Gástrico. *AMC*. 2011.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ. INCA.2014 .
5. Mincis M. *Gastroenterologia & Hepatologia: Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Lemos Editorial, 2ª edição, 1998. p 343-358.
6. Muller LB, Fagundes RB, Moraes CC, Rampazzo A. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras do câncer gástrico em pacientes dispépticos. *Arq. Gastroenterol*. 2007.

7. Silveira GV, Vieira OM. Câncer gástrico. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 2 ed. São Paulo: Roca; 2009. p.3149-3160.
8. Teixeira JBA, Nogueira MS. Câncer gástrico: fatores de risco em clientes atendidos nos serviços de atenção terciária em um município do interior paulista. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2003.
9. Britto AV. Câncer de estômago: fatores de risco. *Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro*, 13 (Supl. 1):7-13, 1997.
10. Plummer JM, Gibson TN, McFarlane MEC, Hamchard B, Martin A, McDonald AH. Clinicopathologic Profile of Gastric Carcinomas at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J* 2005; 54 (6): 364.
11. Hashimoto CL, Ishioka S, Sakai P, Maruta LM. Câncer Precoce do Estômago. In: Sakai P, Ishioka S, Filho FM. Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2 ed. 2001. p.153-164.
12. Abib AR, Oliveira IM, Koifman S. Histopatologia do câncer de estômago (classificação de Lauren) em amostra de pacientes hospitalares no Rio de Janeiro, 1980-1995.
13. Carl-Mcgrath S et al. Gastric adenocarcinoma: epidemiology, pathology and pathogenesis. *Cancer Therapy*, Berlin, v5, p.877-894, 2007.
14. Muraro CLPM, TCBC-SP. Câncer gástrico precoce: contribuição ao diagnóstico e resultado do tratamento cirúrgico. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2003; 30 (5): 352-358.
15. Munoz N, Fanceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud pública Méx, Cuernavaca*, v39, n4, July 1997.
16. Dani R; Castro LP. Estômago e Duodeno: Tumores. *Gastroenterologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara e Koogan, 1ª edição, 1993. v. 1. p 642- 662.
17. Malheiros CA, Kassab P. Estadiamento do câncer do estômago. *Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo*, 2004.
18. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134:945-52.
19. Piazuolo MB, Correa P. Gastric cancer: Overview. *Colomb. Med.* 2013;44 (3):192-201.
20. American Cancer Society (ACS). Global Cancer Facts and Figures 2007. Estimated numbers of new cancer cases by world area. ACS. 2008. www.acs.org. Acessado em: 26 de maio de 2009.
21. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8:1-27.
22. Alberts SR, Cervantes A, Van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 2:ii, 31-6.
23. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006 Jan 21;12(3):354-62.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2008: incidência do câncer no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
25. Arregi M, Ferrer D, Assis E, Paiva F, Sobral L, André N, Silva T. Perfil Clínico-Epidemiológico das Neoplasias de Estômago Atendidas no Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, no Período 2000-2004.
26. De Stefani E, Boffetta P, Mendilaharsu M, Carzoglio J, De neo-Pellegrini H. Dietary nitrosamines, heterocyclic amines, and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1998;30(2):158-62.
27. Souza B, Araújo N, Yamanaka A. Câncer Gástrico Avançado: Acurácia da Biópsia Endoscópica, 2013.
28. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. Na attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Copenhagen*, v. 64, p. 31-49, 1965.
29. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological Typing of Esophageal and Gastric Tumors. In: WHO International Classification of Tumors. 2.ed. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
30. World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. v. 61, p. 1-241, 1994.
31. Bormann R. Geschwulste des magens und duodenum. In: Henke F, Lubarsch O. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*. J. Springer, Berlin, v. 4, n. 1, p. 812-1054, 1926.

Tripla infecção com HTLV-1, leishmaniose visceral e strongiloidíase complicada por pancreatite aguda

Triple infection with HTLV-1, visceral leishmaniasis and strongyloidiasis complicated by acute pancreatitis

LAURA VILAR GUEDES,¹ ARTHUR IVAN NOBRE OLIVEIRA,² ANA LUIZA VILAR GUEDES,³ SANDRA REGINA CASTRO SOARES,⁴ AYTAN MIRANDA SIPAHI⁵
(1° COLOCADO DO PRÊMIO JOVEM GASTRO 2015 – SBAD – CURITIBA)

RESUMO

Introdução: A strongiloidíase tem grande importância médica devido à capacidade de o *Strongyloides stercoralis* completar seu ciclo de vida no homem e gerar a síndrome de hiperinfecção principalmente em imunocomprometidos. Devido à dificuldade em estruturar a resposta Th2, os pacientes infectados com o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV-1) têm maior tendência a apresentar infecção maciça. A leishmaniose visceral, doença relevante em países em desenvolvimento, causa alterações imunológicas semelhantes porém há poucos relatos de suscetibilidade específica ao *Strongyloides stercoralis* nos infectados por *Leishmania sp.*. O presente trabalho tem objetivo de relatar um caso de coinfeção HTLV e calazar, que apresentou-se como pancreatite aguda e enteropatia perdedora de proteínas secundárias à strongiloidíase maciça. **Relato de caso:** Trata-se de um paciente de 34 anos com história de leishmaniose prévia que deu entrada no nosso Serviço com pancreatite aguda idiopática leve, além de história de diarreia crônica há um ano com anasarca e hipoalbuminemia associadas. Apresentou endoscopia digestiva alta com atrofia duodenal importante, tendo sido identificados *Strongyloides stercoralis* em biópsia, além de sorologia para HTLV positiva. Apresentou translocação bacteriana com sepse grave de foco abdominal, após início do tratamento com ivermectina, tendo posteriormente evoluído com melhora clínica importante e remissão dos sintomas. Fez investigação com punção de medula óssea, em que foram identificadas as formas amastigotas da leishmania. **Discussão e conclusão:** A presença de HTLV é um fator de risco para a síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*, tendo predisposto o paciente às manifestações graves e raras descritas. A identificação de leishmania na medula óssea, entretanto, é um fator de risco ainda pouco conhecido para strongiloidíase disseminada, porém com plausibilidade biológica por afetar o sistema imunológico do hospedeiro.

Unitermos: HTLV, Leishmania, Strongiloidíase Disseminada, Enteropatia Perdedora de Proteínas, Pancreatite Aguda.

SUMMARY

Introduction: Strongyloidiasis has great medical importance because of the ability of the *Strongyloides stercoralis* to complete its life cycle in man and cause hyperinfection syndrome especially in immunocompromised hosts. Because of the difficulty in triggering the response, Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected patients has susceptibility for massive infection. Visceral leishmaniasis, a relevant disease in developing countries, causes similar immunological changes, but there are few reports of specific susceptibility to *Strongyloides stercoralis* on infected by *Leishmania sp.*. This study aimed to report a case of HTLV and kala azar coinfection, presenting as acute pancreatitis and protein losing enteropathy secondary to massive strongyloidiasis. **Case report:** A 34-year-old patient previously treated for leishmaniasis has presented at our service with idiopathic acute pancreatitis and chronic diarrhea for one year with anasarca and hypoalbuminemia. Upper endoscopy revealed duodenal atrophy in which biopsy identified *Strongyloides stercoralis*, and HTLV serology was positive. He presented with bacterial translocation and severe sepsis after first dose of ivermectin, but has clinical improvement and remission of symptoms afterwards. Bone marrow aspiration identified amastigote forms of Leishmania. **Discussion and Conclusion:** The presence of HTLV is a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection, and predisposed this patient to the serious and rare events described. The identification of Leishmania in bone marrow, however, is an poorly known risk factor for disseminated strongyloidiasis, but with biological plausibility because it affects the immune system of the host.

Keywords: HTLV, Leishmania, Disseminated Strongyloidiasis, Protein Losing Enteropathy, Acute Pancreatitis.

1. Residentes de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Endereço para correspondência:** Laura V. Guedes - Rua Alves Guimarães, 485 – apto. 121 - Edifício Luciana - São Paulo - SP - CEP 05410-000 **e-mail:** lauvig@hotmail.com. **Recebido em:** 23/10/2015. **Aprovado (Prêmio) em:** 23/10/2015.

INTRODUÇÃO

A estrongiloidíase é uma doença parasitária causada pelo nematódeo *Strongyloides stercoralis*, endêmico em regiões tropicais e subtropicais.¹ Destaca-se dentre as parasitoses intestinais por sua capacidade de completar o ciclo de vida inteiramente no homem, com risco de autoinfecção e desenvolvimento de formas mais graves da doença como a síndrome de hiperinfecção. Esse fenômeno é mais frequente em indivíduos predispostos por imunossupressão, com especial importância à associação com uso de corticoides, entre outros imunossupressores, além da relação com outras entidades clínicas coexistentes.^{1,2} A coinfeção com o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV-1) é classicamente descrita como fator de risco para a forma disseminada da estrongiloidíase.³ A leishmaniose visceral, também chamada de calazar, por sua vez, é uma entidade raramente descrita em associação com essas formas graves de estrongiloidíase, apesar de a desregulação do sistema imune celular e a própria desnutrição conseguintes à doença poderem justificar complicações mais graves.^{4,5}

Este artigo apresenta um raro caso de paciente com coinfeção HTLV-1 e calazar que apresentou-se com estrongiloidíase, complicada com pancreatite aguda e enteropatia perdedora de proteínas.

RELATO DE CASO

Paciente de 34 anos, proveniente do interior da Bahia, previamente hígido, com história de tratamento prévio para leishmaniose aos 13 anos, queixava-se de diarreia crônica havia um ano, com fezes pastosas quatro a cinco vezes ao dia, sem produtos patológicos. Em associação, iniciou edema progressivo de membros inferiores, com aumento de volume abdominal e edema de face, havia dois meses da internação.

Foi admitido em nosso Serviço por dor abdominal aguda em epigastria irradiada para flancos. Hemograma normal (hemoglobina 13,1mg/dL), leucócitos 9750/mm³ com 430 eosinófilos), bilirrubinas totais 0,3mg/dL, tempo de protrombina 13,4 segundos (INR 0,95), amilase 201 mg/dL e lipase

435 mg/dL. Realizada Tomografia Computadorizada (TC) de abdome que evidenciou borramento e densificação da gordura peripancreática (figura 1A), além de sugerir processo inflamatório em alças de intestino delgado e linfadenopatia abdominal de até dois centímetros (figura 1B).

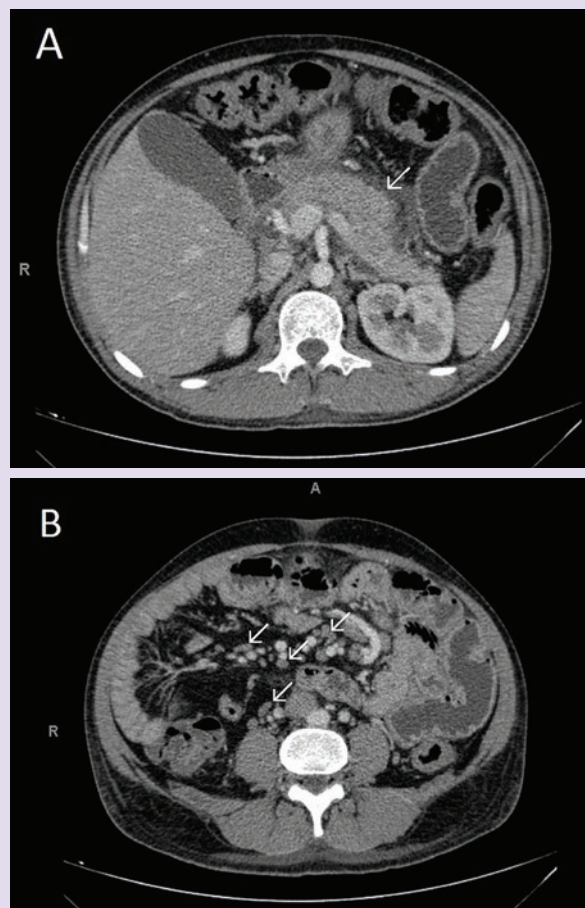


Figura 1. Tomografia Computadorizada de abdome do paciente, com evidência de: A) Borramento e densificação da gordura peripancreática, com acúmulos líquidos adjacentes, sem evidentes coleções associadas (seta branca); B) Distensão e espessamento difuso de alças entéricas, além de linfonodos abdominais proeminentes (periórticos, peripancreáticos e notadamente mesentéricos), medindo até dois centímetros (setas brancas).

Paciente foi diagnosticado com pancreatite aguda leve, cuja investigação etiológica não evidenciou colelitíase, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, história de trauma, etilismo ou uso de medicações predisponentes. Recebeu alta após resolução do quadro agudo de dor para seguimento ambulatorial.

Após cerca de um mês, foi novamente internado por piora da diarreia e anasarca, além de piora significativa da dosagem de albumina sérica (0,8mg/dL). Durante investigação, foi biopsiado linfonodo inguinal (anatomopatológico compatível com reatividade sinusal linfo-histiocitária), solicitados microalbuminúria de 24 horas (3mg/24h), protoparasitológico de fezes em três amostras (negativas) e pesquisa de anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase (negativas). Sorologia para HIV mostrou-se negativa, porém sorologia para HTLV-1 positiva. Endoscopia digestiva alta mostrou atrofia importante de duodeno (figura 2), tendo sido realizadas biópsias, em cujo anatomopatológico foram identificados numerosos parasitas compatíveis com o nemátode *Strongyloides stercoralis* (figura 3).

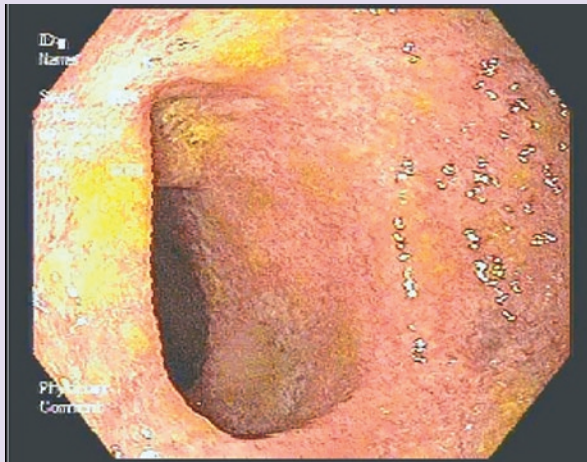


Figura 2. Endoscopia digestiva alta sugerindo atrofia duodenal intensa.

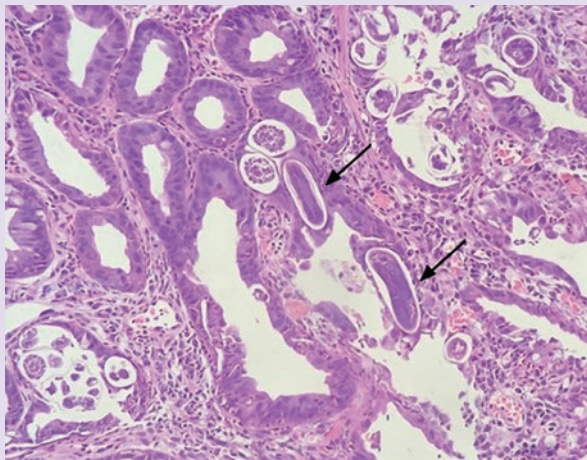


Figura 3. Anatomopatológico de segunda porção do duodeno, evidenciando numerosos parasitas em glândulas mononuclear e eosinofilia na lâmina própria, compatíveis com estrogiloidíase.

Após início do tratamento com ivermectina oral, o paciente apresentou febre e hipotensão revertida com hidratação venosa vigorosa, tendo sido isolado em hemocultura de sangue periférico o bacilo Gram negativo *Klebsiella pneumoniae*. Sob diagnóstico de infecção de corrente sanguínea provavelmente relacionada à translocação bacteriana intestinal, recebeu dez dias de antibioticoterapia intravenosa guiada por cultura e manteve tratamento com ivermectina por 14 dias, com melhora clínica e resolução da diarreia e da anasarca no período, com novo nível de albumina sérica de 3,1g/dL após 15 dias do fim do tratamento específico.

Diante da história de leishmaniose tratada prévia, foi realizada a punção de medula óssea com pesquisa do DNA de *Leishmania sp.* por reação em cadeia de polimerase (PCR) e pesquisa direta do protozoário em microscopia ótica, com resultado positivo para ambos (figura 4). Paciente foi então diagnosticado com calazar, tendo sido administrado tratamento intra-hospitalar com anfotericina B lipossomal por 5 dias, evoluindo estável, com remissão completa dos sintomas e do estado nutricional.

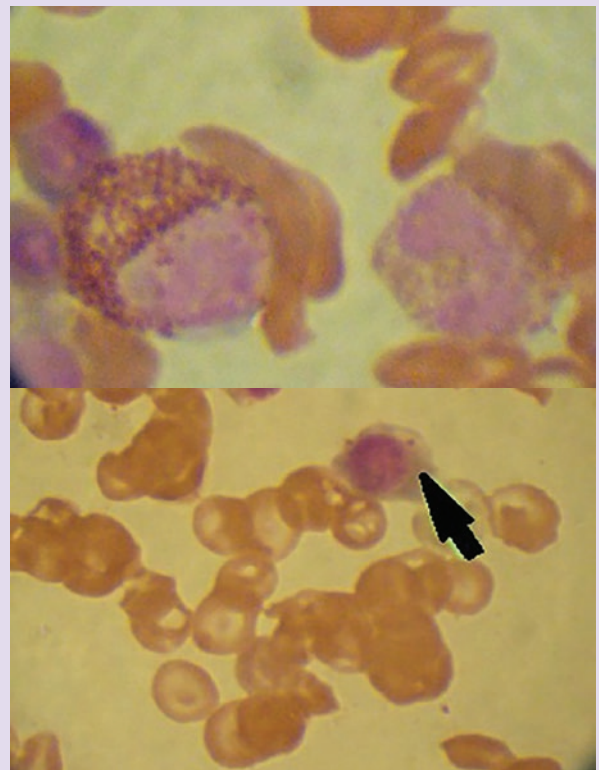


Figura 4. Lâmina de medula óssea sob coloração de Giemsa e Leishmann, evidenciando formas amastigotas de *Leishmania sp.* no interior de macrófagos.

DISCUSSÃO

A hiperinfecção é uma forma grave de apresentação da estrogiloidíase que classicamente se manifesta com a associação de sintomas gastrointestinais e pulmonares, mas que tem um amplo espectro clínico, podendo acometer, entre outros órgãos, pulmão, sistema nervoso central, fígado e coração.⁶

A capacidade de autoinfecção do *Strongyloides stercoralis* potencializa a disseminação maciça da forma filarioide pela corrente sanguínea e conseguinte acometimento de múltiplos órgãos.^{2,6} Para o diagnóstico, recomenda-se a coleta de, pelo menos, duas amostras de fezes com pesquisa de larvas rabdiformes ou teste sorológico (ELISA, imunofluorescência indireta ou pelo método LIPS - *Luciferase Immuno Precipitation System Assay*).

Caso os exames sejam negativos e se mantenha a suspeita clínica, recomenda-se a pesquisa de larvas em outros tecidos como o fluido duodenal ou o tratamento empírico. A eosinofilia é um achado comum, inclusive em casos assintomáticos; no entanto, a sua ausência não exclui o diagnóstico, uma vez que se espera eosinofilia em apenas cerca de 30% dos pacientes com hiperinfecção.⁷ O caso apresentado tem evidências de hiperinfecção e disseminação larvar do *Strongyloides stercoralis* (enteropatia perdedora de proteínas, pancreatite e translocação bacteriana), mesmo sem doença respiratória, permitindo o diagnóstico de estrogiloidíase disseminada pelo acometimento sistêmico.

A epidemiologia do paciente corrobora para a suspeição clínica e abordagem diagnóstica. A estrogiloidíase é uma doença infecciosa considerada hiperendêmica em todo o Brasil, independentemente da região considerada.⁸ Entretanto, o HTLV-1 é caracteristicamente mais prevalente no nordeste do país,⁹ bem como a leishmaniose visceral.¹⁰ Desta forma, destaca-se a importância de uma anamnese detalhada, que inclua a pesquisa de fatores de risco epidemiológicos e do conhecimento médico acerca da distribuição geográfica das patologias.

Os dois fatores de risco mais associados aos quadros graves por *Strongyloides stercoralis* são o uso de imunossupressores (em especial o uso de corticosteroides) e a infecção por HTLV-1. Alguns autores sugerem a obrigatoriedade de pesquisar este vírus em casos graves e/ou refratários de

estrogiloidíase dada a importância clínica da coinfeção.¹¹ Por deslocar a imunidade para uma resposta *T-helper* tipo 1 ou Th1 (responsável principalmente pela produção de interferon-gama), o HTLV-1 prejudica indiretamente a estruturação da resposta *T-helper* tipo 2 ou Th2 (produção de interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, regulação das células B e respostas mediadas por eosinófilos), que habitualmente é desencadeada para a defesa contra parasitoses.³ Desta forma, há aumento da produção de interferon gama pelos monócitos circulantes e baixos níveis de interleucina (IL) 4 e imunoglobulina E (IgE) nos pacientes com HTLV-1.^{3,9}

De forma semelhante, a leishmaniose visceral também é responsável por exacerbada resposta Th1, sendo um possível fator de risco, porém pouco descrito para a estrogiloidíase disseminada e causando por vezes a ausência de eosinofilia nestes pacientes.^{4,5,7} Ademais, uma das consequências do calazar é a desnutrição, que também predispõe a esta síndrome clínica.^{1,2}

A enteropatia perdedora de proteínas é caracterizada pela perda de proteínas séricas devido ao aumento da permeabilidade intestinal (com ou sem erosões associadas) e/ou aumento da pressão hidrostática dos vasos linfáticos. Embora rara, tal complicação pode ser justificada no contexto da hiperinfecção pelo estrogiloides, uma vez que este pode levar à lesão de mucosa e acometimento de vasos linfáticos mesentéricos, a depender do grau e extensão da infestação intestinal.¹

A pancreatite aguda é uma complicação da estrogiloidíase também pouco frequente, porém já descrita na literatura.^{7,12} A presença do parasita próximo à papila duodenal e ducto pancreático principal leva ao processo inflamatório local do pâncreas.¹² Devido à baixa incidência desta complicação, é essencial que, nestes casos, sejam excluídas causas mais prevalentes de pancreatite, como abuso de álcool, litíase biliar e hipertrigliceridemia.

O diagnóstico de pancreatite por estrogiloides pode ser realizado pela coleta de bile obtida por colangiopancreatografia endoscópica contendo o *Strongyloides stercoralis* ou presuntivamente em pacientes infectados pelo parasita sem outras causas para o acometimento pancreático. Dentre os raros casos desta complicação relatados na literatura, cerca de metade deles apresentou exame protoparasitológico normal, dois deles foram diagnosticados por biópsia

de duodeno em endoscopia digestiva alta e dois por exame de líquido biliar obtido por colangiopancreatografia endoscópica.¹² Desse modo, é importante salientar que o exame de fezes pode trazer resultados falso negativos mesmos nos casos de infecção com carga parasitária alta o suficiente para causar pancreatite. Logo, em caso de alta suspeição clínica, deve-se prosseguir investigação com exames mais sensíveis.¹³

A translocação bacteriana intestinal é uma das complicações com maior morbi-mortalidade no contexto dos quadros graves de estrongiloidíase.¹ Esta complicação decorre, principalmente, da migração larvar sob a forma filarioide, que transporta as bactérias para os vasos sanguíneos no ciclo de autoinfecção,¹³ e também pode ser predisposta pelo comprometimento nutricional e imunológico do paciente.¹

CONCLUSÃO

A estrongiloidíase é uma infestação que apresenta um amplo espectro clínico desde a forma assintomática (mais frequente) até acometimentos mais graves, inclusive com casos de óbito decorrente da infecção.¹³ Devem ser investigadas as condições predisponentes para a disseminação do *Strongyloides stercoralis* em todo paciente que manifeste quadros graves da doença, considerando-se também fatores epidemiológicos.

A pancreatite aguda e a enteropatia perdedora de proteínas, embora raras, devem ser complicações lembradas especialmente em pacientes imunossuprimidos ou com coinfeção pelo HTLV-1. A translocação bacteriana também é mais frequente quando há hiperinfecção e susceptibilidade do paciente, causando aumento da morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev. 2004 Jan; 17(1):208-217.
2. Evering T, Weiss LM. The immunology of parasite infections in immunocompromised hosts. Parasite Immunol. 2006 Nov. 28(11): 549-565.
3. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, et al. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. Parasite Immunol. 2001;23:503-7.
4. Nandy A, Addy M, Patra P, et al. Fulminating strongyloidiasis complicating Indian kala-azar. Trop. Geogr. Med. 1995. 47:139-141.
5. Bhattacharya P, Dey R, Dagur PK, et al. Genetically Modified Live Attenuated Leishmania donovani Parasites Induce Innate Immunity through Classical Activation of Macrophages That Direct the Th1 Response in Mice. Infect Immun. 2015 Oct; 83(10):3800-15.
6. Jones N, Cocchiarella A, Faris K, Heard SO. Pancreatitis associated with Strongyloides stercoralis infection in a patient chronically treated with corticosteroids. J Intensive Care Med. 2010;25:172-174.
7. Siddiqui M, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infect Dis. 2001;33(7):1040-1047.
8. Paula FM, Costa-Cruz JM. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. Parasitology. 2011 Aug; 138(11):1331-40.
9. Santos FLN, Lima FW. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção HTLV-1. J Bras Patol Med Lab. 2005 Abr. 41 (2):105-116.
10. Ministério da Saúde. Calazar Manual de Controle e Vigilância da Leishmaniose Visceral. 2014. Brasília-DF.
11. Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-1 infection. Int J Infect Dis. 2002;6:28-30.
12. Makker J, Balar B, Niazi M, Daniel M. Strongyloidiasis: A case with acute pancreatitis and a literature review. World J Gastroenterol 2015 March 21; 21(11): 3367-3375.
13. Longworth DL, Weller PF. Hyper infection syndrome with strongyloidiasis. In: Current Clinical Topics in Infectious Diseases, Remington JS, Swartz MN (Eds), McGraw-Hill, New York 1986. p.1.

Enteropatia associada à Olmesartana

Olmesartan associated enteropathy

MARIANA ALVES FONSECA,¹ ANDRÉ HOFSTAETTER,² LUIZA HAENDCHEN BENTO,³ HELENICE PANKOWSKI BREYER⁴
(3º COLOCADO DO PRÊMIO JOVEM GASTRO 2015 – SBAD – CURITIBA)

RESUMO

A enteropatia induzida por olmesartana é uma entidade reconhecida recentemente como diagnóstico diferencial de atrofia vilosa. A apresentação clínica é semelhante à doença celíaca, porém a não resposta à retirada do glúten e sorologia antitransglutaminase negativa são chaves para o diagnóstico diferencial. A fisiopatologia é incerta, havendo especulações quanto à predisposição genética e mecanismo de ação da própria droga. A melhora clínica e histológica após a suspensão da medicação é a principal característica. Aqui reportamos um caso de enteropatia induzida por olmesartana de apresentação clínica aguda.

Unitermos: Olmesartana, Atrofia Vilosa, Enteropatia.

SUMMARY

The olmesartan induced enteropathy is a recently recognized entity in the differential diagnosis of villous atrophy. The clinical presentation is similar to celiac disease, but transglutaminase negative sorology and noimprovement after gluten removal are key to the differential diagnosis. The pathophysiology is uncertain, withspeculations about genetic predisposition and the medication's mechanism of action itself. The clinical and histological improvement after drug discontinuation is the main feature. Here we report a case of Olmesartan-induced enteropathy with acute clinical presentation.

Keywords: Olmesartan, Villous Atrophy, Enteropathy.

1. Residentes de Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). **Endereço para correspondência:** Mariana Alves Fonseca - Rua Jacinto Gomes, 211 – apto. 104 - Porto Alegre – RS - CEP: 90040-270/ **e-mail:** :marianaalvesfonseca@gmail.com **Recebido em:** 23/10/1015. **Aprovado (Prêmio) em:** 23/10/2015.

INTRODUÇÃO

A enteropatia relacionada ao uso de olmesartana tem sido descrita desde 2012 e caracteriza-se por diarreia de início tardio ao início da droga, com achados histopatológicos semelhantes aos da doença celíaca. Neste relato, mostramos um caso de paciente que se apresentou com diarreia com repercussão clínica significativa, que vinha em uso de olmesartana há 5 anos.

RELATO DE CASO

Paciente de 66 anos, feminina, branca de ascendência alemã, procura atendimento devido à diarreia volumosa associada à desidratação. O quadro de diarreia iniciara há cerca de 30 dias, apresentava mais de 10 evacuações diárias com fezes líquidas em grande volume, sem sangue, muco ou pus associados.

Negava cólicas abdominais e não havia relação das evacuações com a alimentação. Perdera cerca de 4 quilos no período. Tinha diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e vinha em uso de olmesartana e hidroclorotiazida há 5 anos.

Devido ao quadro acima, procurou o seu médico cardiologista assistente que solicitou exame parasitológico de fezes, coprocultura e pesquisa de toxina A e B de *Clostridium difficile*, os quais foram todos negativos. Recebeu tratamento empírico para helmintíases e supercrescimento bacteriano com albendazol por 3 dias e metronidazol por 7 dias sem melhora do quadro.

Foi encaminhada à emergência, apresentando-se na chegada hipotensa (PA: 80/40), taquicárdica (FC: 120) e com turgor cutâneo diminuído. Ao exame abdominal apresentava borborigmos, o abdômen era depressível, indolor à palpação, sem massas ou organomegalias palpáveis. Ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações, exceto pela taquicardia. Extremidades mal perfundidas.

Exames laboratoriais mostravam anemia normocítica e normocrômica, Hemoglobina de 11,1g/dL, leucograma normal, perda de função renal com creatinina 2,1 mg/dL e ureia 60 mg/dL, hipocalcemia com potássio 2,6mEq/L. Iniciada hidratação e correção dos distúrbios eletrolíticos, sendo realizada endoscopia digestiva alta e colonoscopia após. Solicitada também dosagem de antitransglutaminase que foi negativa.

A endoscopia mostrava apenas discreta nodosidade no bulbo e segunda porção do duodeno macroscopicamente normal (figura 1).

Realizadas biópsias de duodeno. Colonoscopia normal, sendo realizadas biópsias de cólon direito e esquerdo.

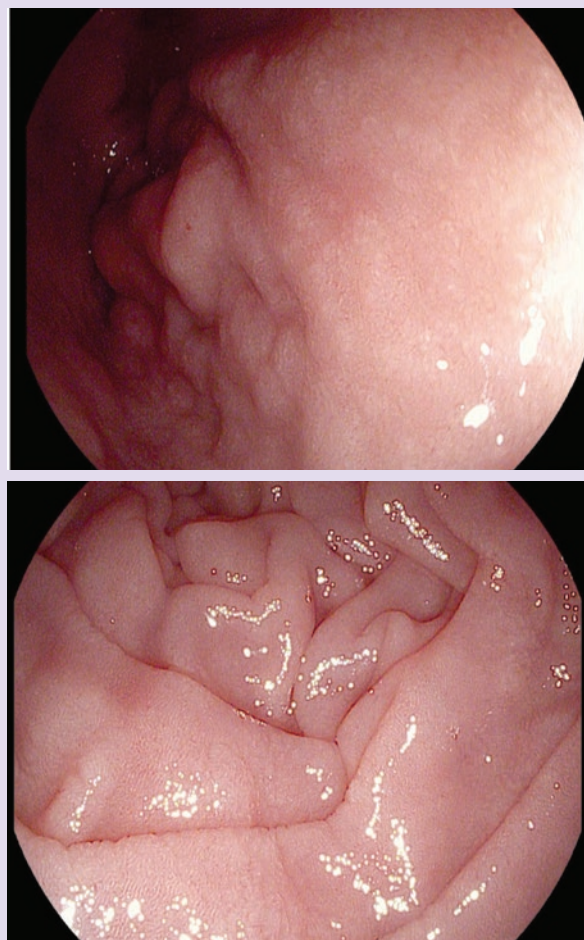


Figura 1. Bulbo e segunda porção duodenal.

As biópsias de duodeno mostraram duodenite crônica em atividade com marcada atrofia de vilosidades intestinais (figura 2).

As biópsias de cólon mostraram colite crônica com leve espessamento da banda de colágeno compatível com colite colagênica (figura 3).

Com o diagnóstico provável de enteropatia por olmesartana, foi optado por manter a medicação suspensa. Paciente evoluiu com melhora progressiva da diarreia e, até o momento deste relato, ainda não houve tempo suficiente sem a droga para avaliação de melhora histológica.

DISCUSSÃO

A atrofia vilosa de delgado tem como causa mais comum a doença celíaca. No entanto, outras doenças autoimunes e infecciosas apresentam-se desta forma. As enteropatias disabsortivas têm sido descritas como efeito adverso de medicações, especialmente imunossupressores.¹

A olmesartana é um anti-hipertensivo da classe dos bloqueadores seletivos de receptores da angiotensina II usado desde 2002². Esse fármaco tem sido associado a casos de diarreia disabsortiva com atrofia de vilos de delgado.

O primeiro relato descrito foi em 2012 por Rubio-Tapia e col. que descreveram 22 casos de pacientes com enteropatia *sprue-like*, que apresentaram melhora clínica e histológica após a suspensão da olmesartana³. Alguns destes pacientes tinham diagnóstico de doença celíaca soronegativa, sendo considerados refratários à dieta sem glúten. Após a suspensão dos anti-hipertensivos durante a internação, apresentaram melhora do quadro, levantando a suspeita desta associação.

A fisiopatologia do quadro é desconhecida, mas existem especulações. Há dois diferentes receptores de angiotensina II no trato digestivo (AT1 e AT2) e a olmesartana parece ter maior afinidade pelo receptor AT1, esgotando esses receptores. Desta forma, a angiotensina II circulante liga-se aos receptores AT2, promovendo maior expressão de proteínas pró-apoptóticas (Bax e GATA-6) associada à menor expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2.^{4,5} Além disso, há associação com HLA, já que os halótipos DQ2 ou DQ8 eram presentes em mais de 70% dos pacientes, apontando uma similaridade com a imunopatologia da doença celíaca.³

Estudos de biópsias duodenais de casos de enteropatia por olmesartana mostraram aumento de linfócitos T CD8+ e uma correspondente superexpressão de IL15 pelas células epiteliais, demonstrando uma resposta inata imune à olmesartana, semelhante à desencadeada pelo glúten na doença celíaca.⁶

A doença manifesta-se principalmente por diarreia com padrão de delgado em pacientes em uso de olmesartana há pelo menos 3 anos, conforme a maioria dos estudos, havendo relatos de início de sintomas após 7 anos de uso da medicação.⁷ Neste caso apresentado, ela fazia uso da medicação há 5 anos.

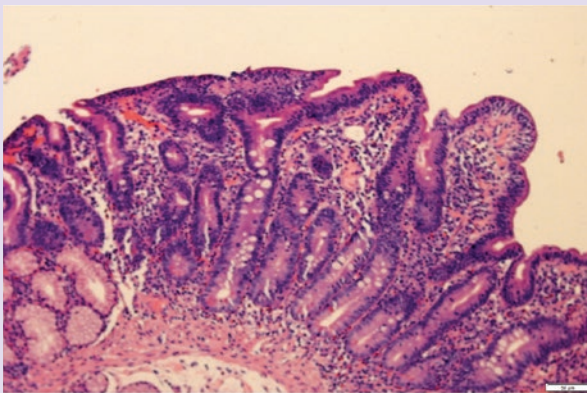
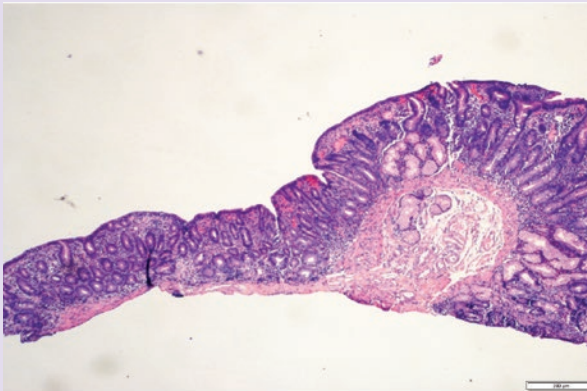


Figura 2. Biópsias de duodeno.

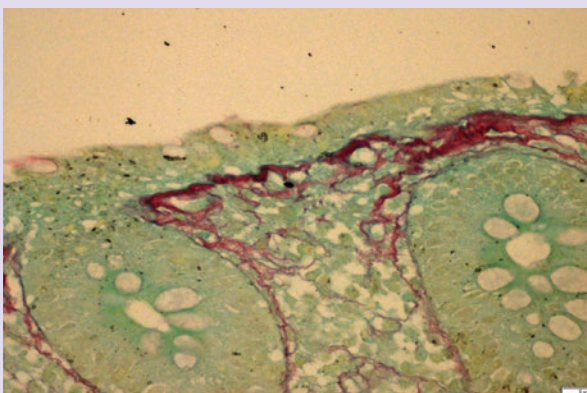
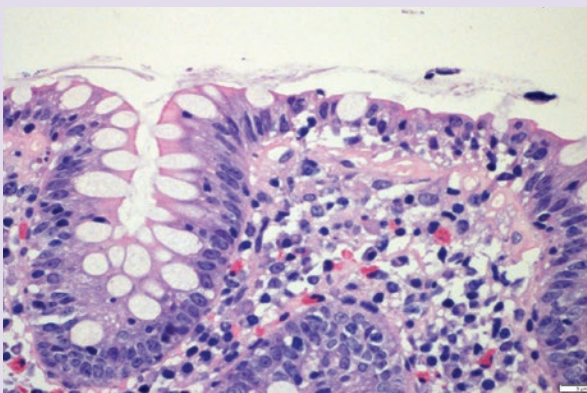


Figura 3. Biópsias de cólon.

Perda de peso também é uma das principais manifestações, podendo haver também náuseas, vômitos, fadiga, dor abdominal e flatulência, porém com menores incidências. Os achados laboratoriais mais comuns são anemia normocítica e normocrômica, e hipoalbuminemia, que têm sido relatados em até 45% dos casos.

Não há achados endoscópicos específicos, porém há dois relatos com descrição de nodularidade da mucosa bulbar semelhante ao descrito no nosso caso, mas, na maioria dos casos, a mucosa é macroscopicamente normal.⁸

O achado histopatológico predominante é o achatamento de vilos duodenais, sendo descrita atrofia vilosa total em mais de 50% dos casos. Aumento de linfócitos intraepiteliais também é descrito na maioria dos relatos.⁸

Na série de casos da clínica Mayo descrita por Rubio-Tapia e col. 13, dos 22 pacientes também foram submetidos à colonoscopia com biópsias randômicas, destes 2 apresentavam colite linfocítica e 3 colite colagênica, como o caso em questão.³

O tratamento é a retirada da medicação, havendo resposta clínica apenas com essa medida na quase totalidade dos pacientes. Nos raros casos de não resposta, pode-se tentar curso de corticosteroide, com bons resultados clínicos.

A melhora histológica é relatada em exame de seguimento, na média de 8 meses após a suspensão da medicação na grande maioria dos casos.⁸

CONCLUSÃO

A enteropatia secundária à olmesartana é umas das causas de atrofia vilosa de delgado e deve sempre ser lembrada entre os diagnósticos diferenciais de doença celíaca.

A suspensão da droga é efetiva como tratamento, havendo melhoras clínica e histológica marcadas. É importante que os médicos saibam dessa patologia ao prescrever esse anti-hipertensivo, visto que a doença pode se apresentar de forma grave como o caso relatado aqui.

REFERÊNCIAS

1. De Gaetani M, Tennyson CA, Lebowitz B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 647–53.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; 2004. NIH Publication No. 04-5230.
3. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 732–8.
4. Sun L, Wang W, Xiao W, et al. Angiotensin II induces apoptosis in intestinal epithelial cells through the AT2 receptor, GATA-6 and the Bax pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 663–8.
5. de Godoy MA, Rattan S. Translocation of AT1- and AT2-receptors by higher concentrations of angiotensin II in smooth muscle cells of rat internal anal sphincter. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1088–95.
6. E. V. Marietta et al. Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Oct 1.
7. de Fonseka A, Tuskey A, Moskaluk C. A case of olmesartan induced enteropathy. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: S17.
8. G. Ianiri et al. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 16–23.
9. Wilkins BW, Chung LH, Tublitz NJ, Wong BJ, Minson CT. Mechanisms of vasoactive intestinal peptide-mediated vasodilation in human skin. *J Appl Physiol*. 2004; 97: 1291–98.
10. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg*. 2002; 137:164–8.
11. Abrantes WL, Silva RCO, Riani EB, Freitas MAM. Preservação do baço na pancreatectomia distal por trauma. *Rev Col Bras Cir*, 2002, 29(2): 83–7.
12. Carrère N, Abid S, Julio CH, Bloom E, Pradère B. Spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of splenic artery and vein: a case-matched comparison with conventional distal pancreatectomy with splenectomy. *World J Surg*. 2007; 31(2): 375–82.
13. Lee SE, Jang, JY, et al. Clinical comparison of distal pancreatectomy with or without splenectomy. *J Korean Med Sci*. 2008; 23: 1011–4.
14. Petroianu A. O Baço. São Paulo: CLR Balieiro, 2003.

VIPoma pancreático tratado com pancreatectomia distal e preservação esplênica com ligadura da artéria esplênica

Pancreatic VIPoma treated with distal pancreatectomy and splenic preservation with ligation of splenic artery

ANDRÉ ROSSETTI PORTELA,¹ PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES,² CÁSSIO ANDRADE CINTRA,¹ RENI CECÍLIA LOPES MOREIRA,¹ RENATO GOMES CAMPANATI,³ VIVIAN RESENDE⁴

RESUMO

O VIPoma é um tumor neuroendócrino de baixa malignidade derivado das células das ilhotas não-beta do pâncreas, apresenta incidência de 1:10.000.000 pessoas na população e sua localização mais comum é no corpo e cauda do pâncreas. Seu tratamento curativo é cirúrgico, sendo geralmente realizada a pancreatectomia distal com esplenectomia. O caso relatado foi o de uma paciente do sexo feminino, de 31 anos, diagnosticada com VIPoma pancreático. O tratamento realizado foi a pancreatectomia distal com preservação esplênica e ligadura da artéria esplênica. A preservação esplênica diminui a morbidade perioperatória, sem prejudicar o resultado oncológico nos tumores de baixo grau de malignidade.

Unitermos: VIPoma, Tumores Neuroendócrinos, Pancreatectomia Distal, Preservação Esplênica.

SUMMARY

VIPoma is a low grade malignancy neuroendocrine tumor derived from non-beta pancreatic islet cells, it has an incidence of 1:10.000.000 individuals in the general population and its commoner location is in the body and tail of the pancreas. The curative treatment is surgery, and distal pancreatectomy with splenectomy is usually the employed technique. The case reported was of a female patient, 31 years-old, diagnosed with pancreatic VIPoma. The chosen treatment was distal pancreatectomy with splenic preservation and ligation of the splenic artery. Splenic preservation reduces the perioperative morbidity, with no prejudice to the oncologic effect in the low grade malignancy tumors.

Keywords: VIPoma, Neuroendocrine Tumors, Distal Pancreatectomy, Splenic Preservation.

1. Cirurgião Geral e Oncológico, Cirurgião do Instituto Mário Penna/Hospital Luxemburgo – Belo Horizonte – MG. **2.** Patologista do Instituto Mário Penna e do Biocor Instituto, Doutor em Medicina pela FMUFMG (Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais) e Diretor do Centro de Pesquisas do Instituto Mário Penna. **3.** Residente em Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **4.** Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e Cirurgiã do Grupo de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. **Endereço para correspondência:** André Rossetti Portela - Rua Engenheiro Amaro Lanari 130 - Carmo-Sion - Belo Horizonte – MG – CEP 30310-580 / **e-mail:** andrerossettiportela@gmail.com. **Recebido em:** 05/07/2016. **Aprovado em:** 14/08/2016.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos representam cerca de 2% das neoplasias do trato gastrointestinal e, apesar de alguns serem funcionalmente inativos, eles normalmente estão correlacionados a importantes síndromes clínicas.^{1,2}

O tumor produtor de peptídeo vasoativo intestinal (VIPoma) do pâncreas possui uma incidência estimada de 1 caso para cada 10.000.000 de pessoas. Em 1958, Verner e Morrison descreveram a clássica síndrome de diarreia aquosa, hipocalcemia e hipo ou acloridria derivada de tumores endócrinos pancreáticos não-beta.^{3,4}

A maioria dos VIPomas é de tumores pancreáticos esporádicos, mas cerca de 5% dos casos ocorrem no contexto da neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1). Apesar da grande maioria se localizar no tecido pancreático, cerca de 10% dos casos são relatados no sistema nervoso periférico, pulmões, fígado, cólon e adrenais, normalmente relatados em pacientes pediátricos.^{2,5,6}

VIPomas pancreáticos são normalmente lesões solitárias, assintomáticas, maiores de 3cm em seu maior diâmetro e localizadas no corpo e cauda do órgão (cerca de 75%). Apesar de cerca de 60-80% dos VIPomas já serem metastáticos ao diagnóstico, geralmente apresentam crescimento indolente, com uma longa taxa de sobrevida em 5 a 10 anos.^{7,8}

O objetivo do artigo é apresentar o caso de paciente do sexo feminino de 31 anos de idade portadora de um VIPoma pancreático de baixo grau submetida à pancreatocomia distal com preservação esplênica.

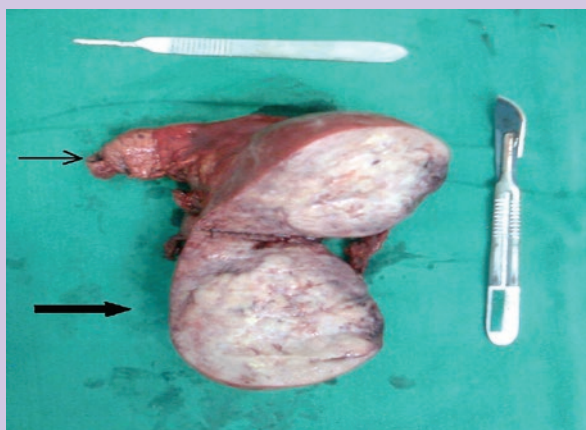
RELATO DE CASO

Uma paciente de 31 anos de idade, do sexo feminino, foi admitida com quadro de diarreia aquosa crônica, profusa e persistente (cerca de 10 episódios ao dia) nos últimos seis meses. As dejeções não apresentavam sangue ou muco, porém eram acompanhadas de episódios de hiperemia facial, sudorese e prurido difuso. A paciente negava uso de laxativos, etilismo ou tabagismo, assim como não referia comorbidades, uso de medicamentos, cirurgias ou internações prévias. O exame físico não apresentava alterações significativas.

Os exames laboratoriais evidenciaram hipocalcemia severa (K 2,3mEq/L), mas os marcadores tumorais, radiografia de tórax e demais exames se encontravam dentro dos limites da normalidade. A tomografia computadorizada (TC) de abdome, realizada sem contraste, em função de história prévia de alergia, evidenciou uma tumoração no corpo e cauda pancreático, de cerca de 5cm de diâmetro, sem aparente acometimento de estruturas adjacentes. Não havia dilatação da árvore biliar, assim como não foram notadas lesões secundárias.

A paciente foi submetida à laparotomia exploradora em 14/12/2009 durante a qual não foram notados implantes em peritônio parietal, omento maior, mesentério ou demais estruturas. O tumor se encontrava na transição entre o corpo e cauda pancreáticos, com cerca de 8 cm de diâmetro, sem invasão do hilo esplênico ou linfadenopatia peripancreática aparente, porém com invasão grosseira da artéria esplênica. O sistema venoso portal, incluindo a veia esplênica, encontrava-se livre de doença, sendo optado pela pancreatocomia distal com preservação esplênica (PDPE) e ressecção da artéria esplênica (procedimento de Warshaw) (imagem 1).

Imagem 1: Peça cirúrgica. Seta fina - pâncreas seccionado. Seta grossa - lesão aberta após ressecção.



A paciente evoluiu no pós-operatório com uma fístula pancreática de baixo débito após a retirada do dreno abdominal que requereu apenas punção ecoguiada da coleção. No 18º dia do pós-operatório, a paciente já apresentava hábito intestinal diário, com fezes consistentes, ingesta oral regularizada e normocalcemia (K 4,5mEq/L). Ao longo dos primeiros dias de pós-operatório, o baço encontrava-se aumentado (diâmetro máximo 13,9cm), porém sem áreas isquêmicas aparentemente.

A paciente foi seguida semestralmente com exames clínicos, laboratoriais e de imagem, especialmente ultrassonografia abdominal em função da alergia ao meio de contraste da TC. Após 30 meses da primeira cirurgia, intercorreu com colelitíase sintomática, sendo submetida à colecistectomia videolaparoscópica.

No sexto ano de acompanhamento, a paciente relatou em consulta ambulatorial novos episódios de diarreia aquosa (cerca de 3 episódios por dia nos últimos 4 meses) e hiperemia facial. O exame ultrassonográfico evidenciou fígado aumentado com múltiplas lesões hiperecóticas, de 9 a 40 mm, achados inexistentes no exame de imagem do ano anterior. A ressonância magnética de abdome (RNM) confirmou a presença de lesões hepáticas secundárias bilobares, ovaladas, de 0,4 a 2,7cm, com sinal aumentado em T2 e ligeiramente diminuído em T1. A paciente encontra-se atualmente em avaliação para transplante hepático.

DISCUSSÃO

Os VIPomas são tumores raros, funcionantes ou não, que podem se manifestar através da clássica síndrome de Verner-Morrison, assim como taquicardia, hiperemia facial e sudorese.

O VIP possui um efeito relaxante prolongado sobre a musculatura lisa dos vasos sanguíneos e do trato gastrointestinal. Ademais, foi descrito a imunorreatividade do hormônio na pele humana, especialmente ao redor de glândulas sudoríparas, arteríolas e mastócitos, ocasionando a liberação de histamina, explicando, assim, as manifestações cutâneas dos tumores funcionantes.⁹

O diagnóstico pré-operatório é firmado através de manifestações clínicas previamente descritas, assim como exames de imagem, especialmente TC, RNM e tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET scan).

A confirmação diagnóstica pré-operatória pode ser feita quando o nível sérico do VIP excede 200pg/ml. A dosagem sérica pré-operatória da Cromogranina A é recomendada diante da suspeita de tumor neuroendócrino do pâncreas.²

Histologicamente, estes tumores exibem padrão comumente sólido, formados por ninhos, cordões e trabéculas de células epitelioides monomórficas, relativamente homogêneas, com moderada quantidade de citoplasma anfoff-

lico, finamente granular, com núcleos redondos ou ovais, de cromatina granular e nucléolos pouco proeminentes, em meio a estroma colágeno relativamente bem vascularizado. Usualmente notam-se ninhos de células epitelioides minimamente atípicas, homogêneas, em meio a estroma fibrovascular delicado, sendo que mitoses não são frequentes (imagens 2 e 3).

Imagem 2: Estudo histopatológico da peça cirúrgica, evidenciando ninhos de células epitelioides minimamente atípicas, homogêneas, em meio a estroma fibrovascular delicado (HE, 100x).

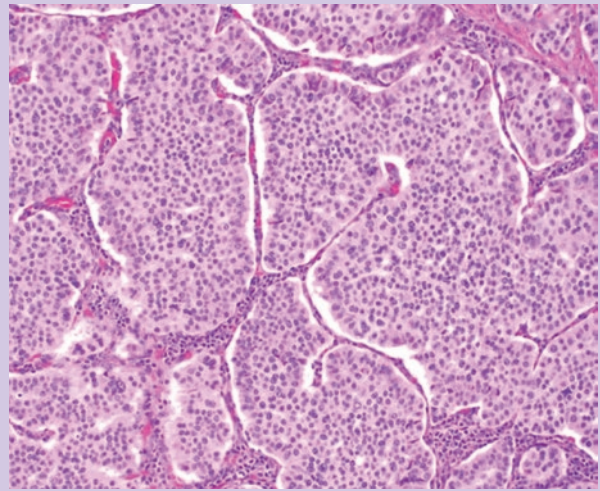
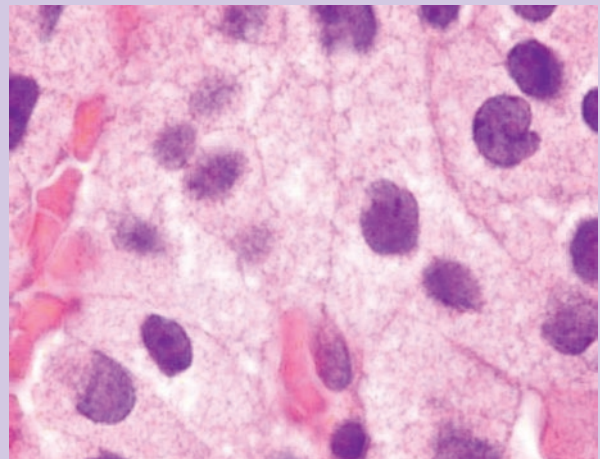


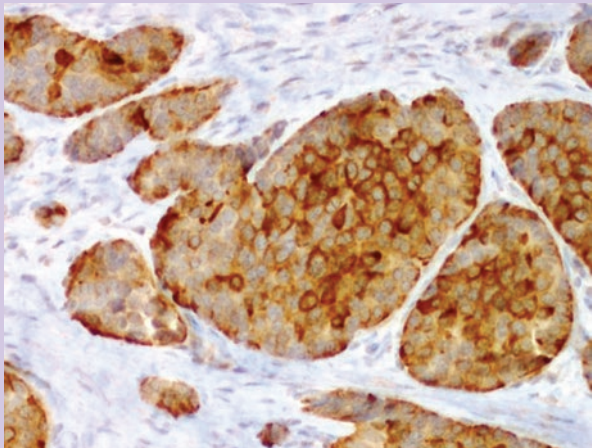
Imagem 3: Detalhe da Imagem 2 - notar granulosidade delicada do citoplasma das células da neoplasia e homogeneidade nuclear (HE, 400x).



Não há distinção histopatológica entre tumores de topografias diferentes (e.g. pulmão vs pâncreas) ou em relação à etiologia (NEM-1 vs esporádicos). Até mesmo tumores benignos e malignos podem compartilhar aparência histopatológica similar. O comportamento biológico é difícil de

prever com base na histopatologia apenas e, portanto, a imunohistoquímica é uma ferramenta auxiliar fundamental (imagem 4).

Imagem 4: Estudo de imunohistoquímica da peça (anticorpo anti-VIP, Sigma (St. Louis, MO, EUA), 1:150, 200x).



A cirurgia é o único tratamento curativo para o VIPoma. Nas lesões em corpo e cauda do pâncreas, a pancreatectomia corpo-caudal com esplenectomia é o tratamento padrão. Entretanto, têm-se discutido que a indicação liberal de esplenectomia acarreta um aumento da morbidade pós-operatória, especialmente complicações infecciosas e até mesmo aumento do risco de neoplasias. Sendo assim, cada vez mais é preconizado que, quando factível e sem prejuízo oncológico, a preservação do baço pode ser considerada.^{10,11,12,13}

A somatostatina pode ser utilizada no pré e pós-operatório precoce para controle sintomático e hidroeletrolítico em tumores funcionantes, assim como deve-se considerar a colecistectomia profilática, uma vez que o índice de litíase biliar é alto nos usuários desta droga.^{5,10,11,14}

Por fim, na presença de diarreia em pacientes de meia-idade sem causa orgânica aparente, o diagnóstico de VIPoma, apesar da raridade, deve ser lembrado. Em função da raridade, não existe serviço cirúrgico com larga experiência e estudos randomizados prospectivos não são possíveis. O tempo seguro de seguimento de pacientes com ressecções R0 permanece incerto (os autores acreditam que esse tempo deve ser superior a 10 anos). Tratamento curativo é cirúrgico e a possibilidade de preservação esplênica deve ser sempre aventada diante de seus benefícios.

REFERÊNCIAS

1. Cunha JEM, Rocha MS. Tumores do pâncreas. In: *Conduas em Gastroenterologia*. São Paulo: editora Revinter, 2004: 647-64.
2. Weber KJ, Lin J, Prinz RA. Endocrine Tumors of Pancreas: Clinical Picture, Diagnosis, and Therapy. In: Blumgart LH. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Saunders Elsevier 4ª ed, 2007: (Vol 1) 904-14.
3. Telles LGS, Montes JAR, Lizaldes EB, Martin LGS. Pancreatic neuroendocrine tumors. Report of nine cases. *Hepato-gastroent*. 2000; 47: 1458-61.
4. Viale G, Dell'Orto P, Moro E, et al. Vasoactive intestinal polypeptide, somatostatin and calcitonin producing adrenal pheochromocytoma associated with the watery diarrhea (WDHA) syndrome. *Cancer*. 1985; 55: 1099-1066.
5. Goldfinger SE. The VIPoma syndrome. In: Tanabe KK, Whitcomb DC, Grover S, editors. *UpToDate Patient Preview*. Waltham Massachusetts, USA: UpToDate; 2013.
6. Krejs GJ. VIPoma syndrome. *Am J Med*. 1987; 82(5B): 37-48.
7. Pery RR, Viniki AI. Clinical review 72: diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2273-78.
8. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 382-93.
9. Wilkins BW, Chung LH, Tublitz NJ, Wong BJ, Minson CT. Mechanisms of vasoactive intestinal peptide-mediated vasodilation in human skin. *J Appl Physiol*. 2004; 97: 1291-98.
10. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg*. 2002; 137:164-8.
11. Abrantes WL, Silva RCO, Riani EB, Freitas MAM. Preservação do baço na pancreatectomia distal por trauma. *Rev Col Bras Cir*. 2002, 29(2): 83-7.
12. Carrère N, Abid S, Julio CH, Bloom E, Pradère B. Spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of splenic artery and vein: a case-matched comparison with conventional distal pancreatectomy with splenectomy. *World J Surg*. 2007; 31(2): 375-82.
13. Lee SE, Jang, JY, et al. Clinical comparison of distal pancreatectomy with or without splenectomy. *J Korean Med Sci*. 2008; 23: 1011-4.
14. Petroianu A. *O Baço*. São Paulo: CLR Baleiro, 2003.

Tratamento não cirúrgico bem sucedido de pneumoretroperitônio causado por CPRE

Successful nonsurgical treatment of pneumoretroperitoneum following ERCP

JOÃO KLEBER DE ALMEIDA GENTILE,¹ RENATO MIGLIORE,¹ FÁBIO JORGE NEUBANER KISTENMACHER,¹ DEBORA FONTES SANTOS,² PEDRO MARCOS SANTINHO BUENO DE SOUZA,³ JOSÉ CÉSAR ASSEF⁴

RESUMO

Complicações relacionadas à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) incluem pancreatite, hemorragia, colangite e perfuração. A perfuração relacionada à CPRE é infrequente, entretanto apresenta taxas de mortalidades elevadas. O diagnóstico requer um alto grau de suspeição clínica para a detecção precoce para permitir o tratamento adequado da perfuração e melhor prognóstico. O tratamento depende da localização e mecanismo da perfuração. Relatamos um caso de tratamento não operatório de um paciente com extenso retropneumoperitônio após perfuração por CPRE.

Unitermos: Pancreatocolangiografia Retrógrada Endoscópica, Retropneumoperitônio, Perfuração Intestinal.

SUMMARY

Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) include pancreatitis, hemorrhage, cholangitis, and perforation. ERCP-related perforation is uncommon, but mortality rates are high. Diagnosis requires a high clinical suspicion for early detection to allow optimal management of the perforation and a better prognosis. Treatment depends on the location

and mechanism and increasingly involves nonoperative management. We report a case of successful nonsurgical treatment of a patient with extensive air involving the peritoneum, retroperitoneum, thorax, mediastinum, and subcutaneous tissues following an ERCP perforation.

Keywords: Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde, Retropneumoperitoneum, Intestinal Perforation.

INTRODUÇÃO

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é parte essencial da prática diagnóstica e terapêutica da gastroenterologia moderna, desde o seu início por McCune no final da década de 60.¹

Estimativas atuais revelam que aproximadamente 500.000 procedimentos são realizados anualmente nos Estados Unidos, com indicações clínicas diversas, incluindo doenças do trato biliar como coledocolitíase, estenoses benignas, doenças pancreáticas, pseudocistos pancreáticos, desordens da papila duodenal e neoplasias de via biliar e pâncreas.^{2,3}

1. Médico Residente do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM-SP). **2.** Médico Residente do Departamento de Cirurgia Geral do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM-SP). **3.** Assistente do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM-SP). **4.** Chefe do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM-SP). **Endereço de correspondência:** Dr. João Kleber de Almeida Gentile - Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo - 6º andar - Rua Castro Alves, 60 - Liberdade, São Paulo - SP - CEP 01532-000 **e-mail:** drjoaogentile@hotmail.com **Recebido em:** 24/06/2016. **Aprovado em:** 04/08/2016.

Embora a CPRE seja um método importante na intervenção de doenças do aparelho digestivo, sua utilização é limitada por uma taxa de complicação considerável, variando de 4-10% e apresentando uma mortalidade em torno de 0,4%.^{2,4,5}

As complicações da CPRE, em ordem de frequência, incluem pancreatite (1,3 - 5,4%), sangramento (0,76 - 3%), colangite aguda (0,8 - 1,0%) e perfuração (0,3 - 2,1%). O risco de complicações pós-CPRE se tornam mais frequentes em procedimentos terapêuticos em comparação com exames diagnósticos, com taxas de complicações de 5,4 e 1,38% respectivamente.⁶

A perfuração é uma complicação grave após a CPRE, podendo levar à peritonite, sepses de foco abdominal e óbito em um período curto se não diagnosticada e devidamente tratada.⁴ A grande parte dos pacientes que apresenta perfuração após o procedimento necessita de tratamento cirúrgico operatório para reparo da lesão; entretanto, cada vez mais tem sido relatado o tratamento não operatório para perfurações para o retroperitônio.

Relatamos um caso de perfuração para o espaço retroperitoneal como complicação de CPRE terapêutica tratada sem intervenção cirúrgica.

RELATO DE CASO

Um homem de 52 anos de idade foi internado no serviço de urgência por quadro de dor abdominal em andar superior do abdome, acompanhado de icterícia e elevação de transaminases há aproximadamente 15 dias. Refere colúria acompanhada de acolia fecal e inapetência no período com perda ponderal de 3kg. Paciente negava cirurgias abdominais prévias ou manipulação de via biliar.

Paciente foi investigado por icterícia obstrutiva com ultrassonografia de abdome, que evidenciou apenas dilatação de vias biliares intra e extra-hepática e presença de lama biliar sem evidência de cálculos biliares.

Realizou tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve (figuras 1, 2 e 3), que evidenciou pequena dilatação de vias biliares intra e extra-hepática com sinais de obstrução ao nível do colédoco intra-pancreático às custas de lesão hipovascular lobulada de 4 cm de diâmetro, com íntimo contato com o tronco portal.

Figura 1. TC de abdome corte transversal em fase arterial, evidenciando lesão expansiva em região de cabeça de pâncreas com dilatação de vias biliares.

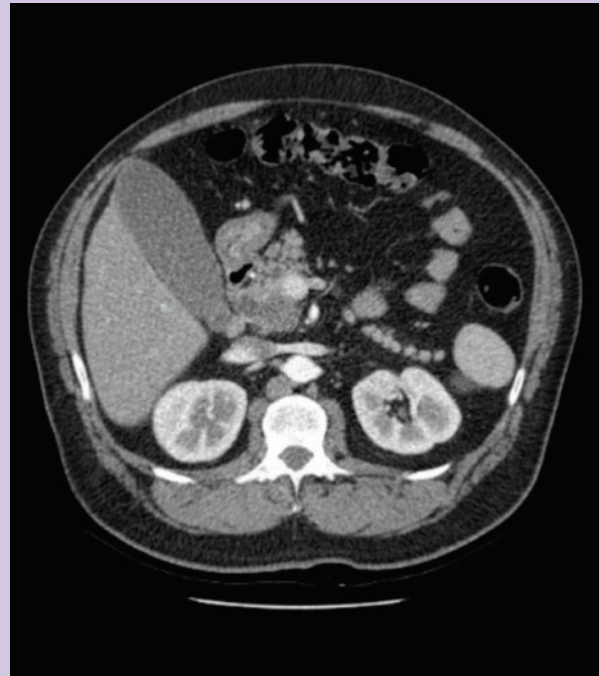


Figura 2. TC de abdome corte transversal em fase de equilíbrio, evidenciando lesão expansiva de limites irregulares em região de cabeça de pâncreas com dilatação de vias biliares e íntima relação com tronco portal.

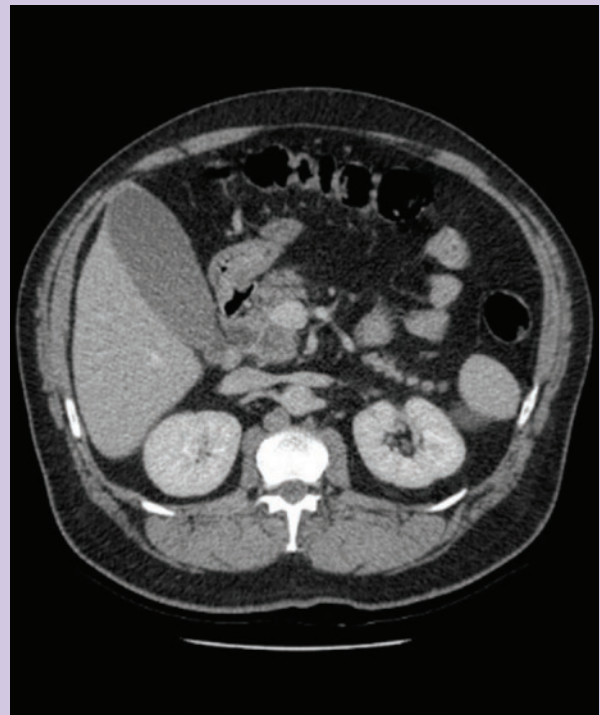
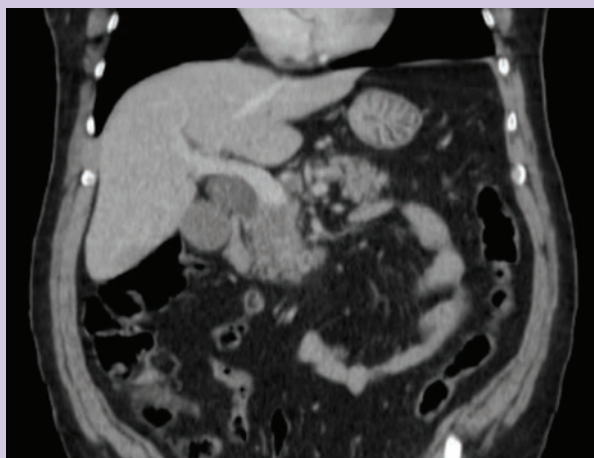


Figura 3. TC de abdome corte coronal em fase de equilíbrio, evidenciando lesão expansiva de limites irregulares em região de cabeça de pâncreas com íntima relação com tronco portal.



Foi então solicitado a CPRE seguida de ecoendoscopia digestiva, com biópsia por agulha para definição diagnóstica da massa pancreática e drenagem da via biliar. Ambos os exames foram realizados em regime ambulatorial após avaliação anestésica, em que a CPRE evidenciou dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas com afilamento segmentar em hepatocolédoco distal por compressão extrínseca, em que foi realizada a papilotomia endoscópica ampla seguida de escovado citológico e biópsias transpapilares da área de estenose, seguida pela passagem de duas próteses plásticas de 8,5 Fr x 10cm e outra de 7Fr x 10cm.

A ecoendoscopia evidenciou uma imagem hipoeecóica, heterogênea de 3,7 x 3,0cm de contornos irregulares na cabeça pancreática com perda da interface hipereecóica com a confluência portal, sem envolver a mesma. O ducto de Wirsun media 4mm e o hepatocolédoco se apresentava dilatado com 17mm e sinais de barro biliar no interior. Foram realizadas punções ecoguiadas com agulha fina de 22G enviadas para anatomopatológico. Após a realização das biópsias, observou-se discreta imagem hipereecóica posterior à junção dos hepáticos, correspondendo a pneumoretroperitônio sem, no entanto, evidenciar extravasamento do meio de contraste para fora da via biliar e da papila duodenal.

O paciente manteve-se estável hemodinamicamente durante todo o procedimento, com acompanhamento pela equipe da cirurgia geral, sem evidências de complicações clínicas. No pós-operatório apresentava-se afebril, sem taquicardia ou taquipneia e seu exame físico revelou uma pequena distensão abdominal compatível com a insuflação de ar, sem apresentar sinais de peritonite ou defesa involuntária. Os estudos de la-

boratório, incluindo gasometria arterial, hemograma completo com diferencial, painel metabólico básico e enzimas hepáticas e amilase que se apresentaram dentro da normalidade. Foi solicitado TC de abdome e pelve para avaliação do grau de acometimento da perfuração e do pneumoretroperitônio que demonstrou a presença de ar livre na topografia de retroperitônio e goteira parietocolica à direita (figuras 4 e 5).

Figura 4. TC de abdome corte transversal em fase arterial, evidenciando ar na topografia de retroperitônio e goteira parietocolica à direita, sem evidenciar pneumoperitônio.

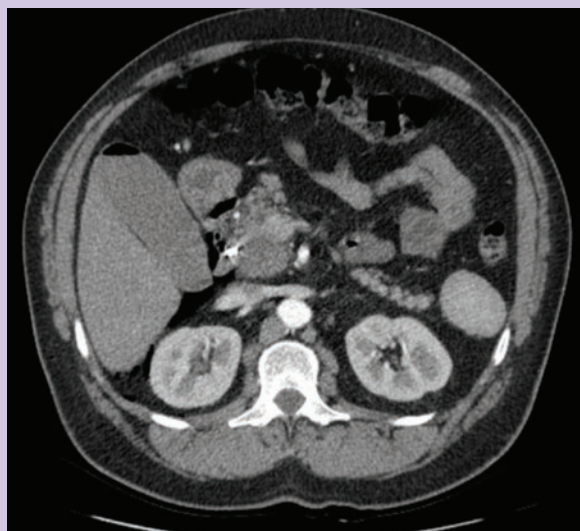


Figura 5. TC de abdome corte coronal em fase de equilíbrio, evidenciando ar na topografia de retroperitônio sem evidência de pneumoperitônio ou coleção abdominal.



Paciente permaneceu internado recebendo antibioticoterapia endovenosa, jejum oral e nutrição parenteral, evoluindo satisfatoriamente durante a internação, sendo colhidos exames para rastreio infeccioso diariamente, além de exame físico seriado. Foi realizada nova TC de abdome com contraste oral e endovenoso para controle no sétimo dia de tratamento clínico (figuras 6 e 7), sendo programada a gastroduodenopancreatocetomia, depois de forma eletiva após 15 dias.

Figura 6. TC de abdome corte transversal, evidenciado redução do volume do pneumoretroperitônio sem sinais de complicação.

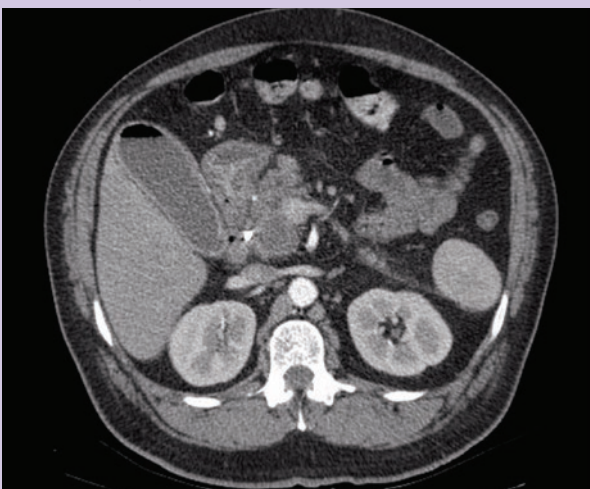
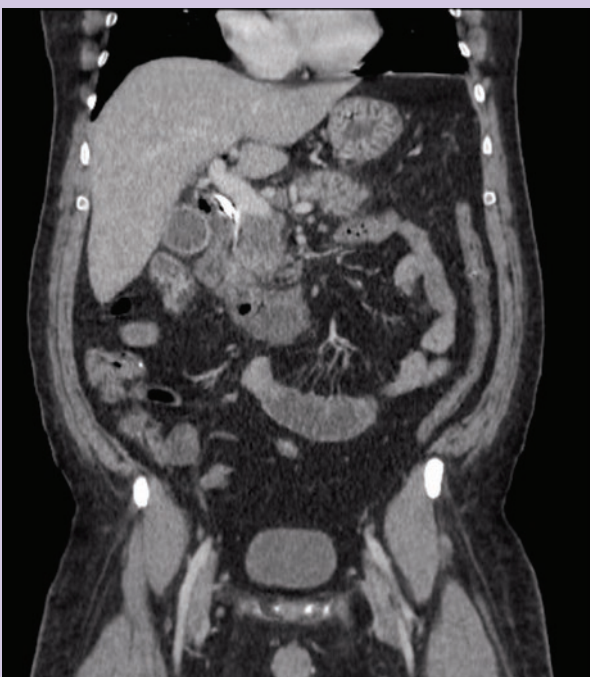


Figura 7. TC de abdome corte transversal evidenciado redução do volume do pneumoretroperitônio sem sinais de complicação.



DISCUSSÃO

A perfuração é uma complicação rara da CPRE, com incidência entre 0,3 e 2,1%.^{2,6} A CPRE terapêutica associada à papilotomia endoscópica apresenta uma taxa maior de perfuração quando comparada à CPRE diagnóstica, 0,8-0,98% e 0,03-1,0%, respectivamente.^{7,8}

Os fatores mais comumente associados ao risco aumentado de perfuração incluem idade avançada, tempo de duração do procedimento, presença de divertículo periampliar, variações anatômicas, dilatação dos ductos biliares, estenoses e disfunção mecânica do esfíncter de Oddi.⁹

Enns *et al.* em 2002 relataram um risco de perfuração 1,26 vezes maior para cada 10 minutos gastos a mais para a realização da CPRE, apresentando também um risco maior quando a papilotomia é feita fora da posição de 11-1 hora.¹⁰

Embora a incidência de perfuração associada à CPRE seja baixa, a mortalidade relatada da complicação é de até 20%.^{2,4,9}

Naqueles pacientes em que houve falha do tratamento não operatório, a mortalidade aumentou para mais de 50%, como resultado de peritonite por secreção pancreática e coleperitônio, sendo a causa mais comum de óbito a sepse de foco abdominal.²

Existe uma diferença significativa entre os pacientes que foram tratados de forma conservadora e os que foram tratados com cirurgia, isto inclui um tempo de internação com uma média de 7 dias naqueles que receberam tratamento não-operatório e mortalidade de 4% contra 12 a 21 dias naqueles que foram operados com mortalidade entre 13%.⁹

As perfurações relacionadas à CPRE são atualmente classificadas em dois tipos de acordo com o local de perfuração e complicações. Howard *et al.* em 1999 propôs uma classificação baseando os grupos de acordo com o mecanismo de perfuração relacionado à CPRE - Grupo I refere-se à perfuração com o fio guia no duodeno; Grupo II, perfurações periampulares, Grupo III, as perfurações duodenais.¹¹

De modo mais específico, Stapfer *et al.* em 2000 classificou as perfurações por CPRE em Tipo I: perfurações duodenais em parede lateral ou medial (Grupo III de Howard); Tipo II: lesão peripapilar (Grupo II de Howard); Tipo III: perfuração do ducto pancreático principal ou ducto biliar causado pelo fio guia (Grupo I de Howard) e Tipo IV: presença isolada de ar no retroperitônio sem evidência de perfuração evidente.¹²

Embora a classificação exista, alguns estudos mostram que o ar encontrado no retroperitônio de forma isolada pode ser visto na TC em até 29% dos pacientes após a realização de CPRE, mesmo que assintomáticos.

CONCLUSÕES

Perfuração relacionada à CPRE é infrequente, entretanto apresenta alta taxa de mortalidade, tornando-se uma complicação temida. Inicialmente se manifesta com um quadro clínico semelhante a uma pancreatite aguda, necessitando de um alto índice de suspeição para seu diagnóstico correto e tratamento efetivo em tempo hábil.

Houve um aumento na experiência dos cirurgiões nos últimos anos referente ao tratamento conservador das perfurações duodenais após CPRE, sendo a cirurgia indicada em casos restritos em que se evidencia extravasamento de contraste durante o procedimento, sinais de peritonite e sepse.

Desse modo, torna-se claro a necessidade de conhecimento específico e formulação de uma proposta terapêutica não cirúrgica para pacientes com perfuração duodenal após CPRE, que se mantêm estáveis e sem comprometimento sistêmico, apresentando boa evolução na literatura, devendo ser amplamente estudada frente ao crescente uso da CPRE na terapêutica atual.

REFERÊNCIAS

1. W. S. McCune, P. E. Shorb, and H. Moscovitz, "Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report," *Annals of Surgery*, vol. 167, no. 5, pp. 752-756, 1968.
2. A. Andriulli, S. Loperfido, G. Napolitano, et al., "Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective

- studies" *American Journal of Gastroenterology*, vol. 102, no. 8, pp. 1781-1788, 2007.
3. M. L. Silveira, M. J. Seamon, B. Porshinsky, et al., "Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review" *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, vol. 18, no. 1, pp. 73-82, 2009.
4. S. Loperfido, G. Angelini, G. Benedetti, et al., "Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study" *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 48, no. 1, pp. 1-10, 1998.
5. M. L. Freeman, D. B. Nelson, S. Sherman, et al., "Complications of endoscopic biliary sphincterotomy" *New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 13, pp. 909-918, 1996.
6. P. B. Cotton, G. Lehman, J. Vennes, et al., "Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 37, no. 3, pp. 383-393, 1991.
7. K. Knudson, C. D. Raeburn, R. C. McIntyre Jr., et al., "Management of duodenal and pancreaticobiliary perforations associated with periampullary endoscopic procedures," *American Journal of Surgery*, vol. 196, no. 6, pp. 975-982, 2008.
8. J. Fatima, T. H. Baron, M. D. Topazian, et al., "Pancreaticobiliary and duodenal perforations after periampullary endoscopic procedures: diagnosis and management," *Archives of Surgery*, vol. 142, no. 5, pp. 448-455, 2007.
9. P. Y. Scarlett and G. L. Falk, "The management of perforation of the duodenum following endoscopic sphincterotomy: a proposal for selective therapy," *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, vol. 64, no. 12, pp. 843-846, 1994.
10. R. Enns, M. A. Eloubeidi, K. Mergener, et al., "ERCP-related perforations: risk factors and management," *Endoscopy*, vol. 34, no. 4, pp. 293-298, 2002.
11. T. J. Howard, T. Tan, G. A. Lehman, et al., "Classification and management of perforations complicating endoscopic sphincterotomy," *Surgery*, vol. 126, no. 4, pp. 658-665, 1999.
12. M. Stapfer, R. R. Selby, S. C. Stain, et al., "Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy," *Annals of Surgery*, vol. 232, no. 2, pp. 191-198, 2000.

Tratamento da doença celíaca: estado da arte

Celiac disease treatment: state of the art

JULIANA ZIMERMANN CIESIŃSKI,¹ LORETE MARIA DA SILVA KOTZE,² SHIRLEY RAMOS DA ROSA UTIYAMA^{1,3}

RESUMO

A falta de opções terapêuticas para a Doença Celíaca (DC) tornou-se um problema de grande relevância no setor farmacêutico em decorrência do aperfeiçoamento das técnicas sorológicas de diagnóstico e, consequentemente, do aumento do número de indivíduos com diagnóstico confirmado para esta doença. Até o momento, a única terapia eficaz na DC é a dieta isenta de glúten, um tratamento aparentemente simples, mas que tem enormes reflexos nos hábitos nutricionais e sociais do paciente. O conhecimento do complexo mecanismo patogênico da DC permitiu o gradual desenvolvimento de pesquisas em busca de novas opções terapêuticas, entre as quais podemos destacar a ingestão oral de enzimas capazes de hidrolisar o glúten, inibidores da enzima transglutaminase tecidual, inibidores da permeabilidade intestinal, e indutores da tolerância oral ao glúten. Este estudo, além de descrever algumas características da Doença Celíaca e sua relação com a estrutura do glúten, compila informações de diversos autores sobre o desenvolvimento de novos tratamentos para a doença, com objetivo de identificar as opções terapêuticas que apresentam os maiores avanços e, portanto, tem potencial para estarem à disposição dos pacientes celíacos em um futuro próximo.

Unitermos: Doença Celíaca, Glúten, Tratamento.

SUMMARY

The lack of therapeutic options for celiac disease (CD) has become a relevant issue in the pharmaceutical sector, as a result of the improvement on technical diagnostic serological and the following increase in the number of individuals with confirmed diagnosis for this disease. To date, the only effective therapy to CD is the gluten-free diet, a seemingly simple treatment, but that has enormous repercussions in the social and nutritional habits of the patient. New findings on the complex pathogenic mechanism of CD allowed gradually the development of researches to look for new therapeutic options, among which we can highlight the oral intake of enzymes capable to hydrolyze the gluten, inhibitors of tissue transglutaminase enzyme, inhibitors of intestinal permeability, and tolerance induction of gluten. This study, besides to describing some features of celiac disease and its relationship with the structure of gluten, compiles information from several authors regarding the development of new treatment of this disease, with the goal of identifying therapeutic options that present the biggest advances and, therefore, has the potential to be at the disposal of celiac patients in a near future.

Keywords: Celiac Disease, Gluten, Treatment.

1. Laboratório de Imunopatologia Molecular – Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná – Curitiba – Paraná – Brasil. **2.** Serviço de Gastroenterologia – Hospital Universitário Cajuru – Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba – Paraná – Brasil. **3.** Departamento de Análises Clínicas – Universidade Federal do Paraná – Curitiba – Paraná – Brasil. **Endereço para correspondência:** Prof^ª. Dr^ª. Shirley Ramos da Rosa Utiyama – Laboratório de Imunopatologia Molecular – Departamento de Análises Clínicas, Setor de Ciências da Saúde – Rua Padre Camargo, 280 – Curitiba – Paraná – Brasil – CEP 80060-240/ **e-mail:** shirley@ufpr.br. **Recebido em:** 25/02/2016 **Aprovado em:** 24/03/2016.

INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é uma enfermidade multifatorial, podendo ser considerada agressiva devido principalmente às complicações como anemia, osteoporose, depressão e câncer, e por aumentar o risco de mortalidade, na maioria das vezes, decorrente de disfunção imune. O único tratamento para a DC é a dieta isenta de glúten, principal desencadeante do processo inflamatório observado no epitélio intestinal.^{1,2}

Apesar do aumento da disponibilidade de produtos isentos de glúten nos últimos anos, a adesão rigorosa à dieta sem glúten é difícil devido ao alto custo, variedade limitada, contaminação cruzada dos alimentos durante o pro-

cesso de fabricação, e por restringir atividades sociais, com efeito direto na qualidade de vida dos pacientes.³

Neste contexto, novas estratégias terapêuticas tornaram-se foco de pesquisadores nas mais diversas áreas e, atualmente, algumas terapias já estão em fase clínica I ou II. Entre as opções mais abordadas estão a degradação enzimática do glúten, inibidores da permeabilidade intestinal e indutores de tolerância oral ao glúten.⁴

O presente estudo compila os dados de inúmeras investigações realizadas nos últimos anos, visando mostrar as mais recentes perspectivas de tratamento da DC e os avanços alcançados nas opções identificadas anteriormente (quadro 1).

Quadro 1. Relação de possíveis terapias para a DC.

Modo de ação	Composto	Classificação do composto	Situação das pesquisas
Depleção de epítomos imunogênicos do glúten contido em farinhas	<i>Lactobacillus alimentarius</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. sanfranciscensis</i> , <i>L. hilgardii</i> e proteases de <i>Aspergillus oryzae</i> e <i>A. niger</i>	Fermentado de lactobacilos	Fase pré-clínica
Degradação do glúten por enzimas exógenas	AN-PEP (<i>Aspergillus niger</i>) e ALV003 (<i>Sphingomonas capsulata</i>)	Prolil-endopeptidases	Fase clínica II
Ligantes intraluminais de peptídeos do glúten	Polihidroxiethylmetacrilato-co-estireno sulfonato de sódio (P(HEMA-co-SS))	Polímeros sequestradores de glúten	Fase pré-clínica
Inibidores da permeabilidade intestinal	AT-1001 (Acetato de Larazotida)	Peptídeo sintético antagonista de zonulina	Fase clínica II
Inibidores da Transglutaminase tecidual (tTG)	Derivados peptídicos 3-halo-4,5-dihidroisoxazole (KCC009), Quinolinecarbinolic-5-fluorothyptophanhalo-(S)-dihidroisoxazole, ZED1098, ZED1219 e ZED1227 (Inibidores altamente seletivos para TG2)	Substratos competitivos ou inibidores irreversíveis do sítio ativo, peptídicos e não peptídicos.	Fase pré-clínica
Imunomodulação por IL-10	IL-10 humana recombinante	Interleucina recombinante	Fase pré-clínica
Indução de tolerância oral específica para antígenos do glúten	<i>NexVax 2</i>	Vacina contendo peptídeos de gliadina imunogênicos	Fase clínica I
Inibição de HLA-DQ2	Análogos diméricos e cíclicos de peptídeos do glúten	Peptídeos modificados	Fase pré-clínica
Bloqueadores do recrutamento de linfócitos para o epitélio intestinal	Inibidores de CCR9/ CCL25	Pequena molécula	Fase clínica II
Imunomodulação por parasitas intestinais	<i>Necator americanus</i>	Parasita intestinal	Fase clínica II

Para uma maior compreensão dos aspectos abordados, os autores resgatam algumas noções gerais da doença e sua imunopatogenia.

Aspectos gerais e imunopatogenia da doença celíaca

A DC é uma enteropatia caracterizada pela permanente intolerância do sistema imune ao glúten presente no trigo, centeio, cevada e aveia, podendo causar grande variedade de manifestações intra e extraintestinais. A doença acomete pessoas com pré-disposição genética e ambiental.⁵ Familiares de pacientes com DC apresentam maior risco de desenvolver a doença. Sabe-se que a prevalência de DC em populações com ancestralidade europeia é maior em Curitiba; a prevalência encontrada (1:417) foi comparável ao observado em alguns países da Europa.^{6,7}

A genética exerce grande influência na DC. Aproximadamente 90% a 95% dos casos de DC em populações caucasóides estão associados com o HLA DQ² e entre 5% e 10% com o HLA DQ⁸;⁸ no entanto, a ausência desses marcadores não excluem DC.^{5,8}

Uma cadeia de eventos, tanto no nível de resposta inata como adaptativa, vai culminar na lesão de mucosa intestinal característica da DC. A resposta inicial à presença de peptídeos na região subepitelial da mucosa é a elevada expressão de IL-15, responsável pela estimulação direta dos linfócitos intraepiteliais (IELs).

Os IELs secretam citocinas, entre estas o interferon- γ , capaz de induzir maior expressão de moléculas HLA classe II nas células apresentadoras de antígenos (APCs). Estas APCs apresentam os peptídeos do glúten, que foram previamente modificados pela enzima transglutaminase tecidual (tTG); com isso, os peptídeos passam a ter mais afinidade pelas moléculas HLA DQ² ou DQ⁸ das APCs.^{4,9}

A população de células T CD4⁺ presentes na mucosa intestinal de pacientes celíacos reconhece os complexos peptídicos ligados ao HLA. Desta forma, tem-se uma resposta do tipo Th1, com liberação de citocinas indutoras da produção de metaloproteínas pelos fibroblastos e/ou Th2, cujas citocinas são capazes de promover a maturação de plasmócitos produtores de anticorpos contra gliadina, tTG e complexos gliadina-tTG.

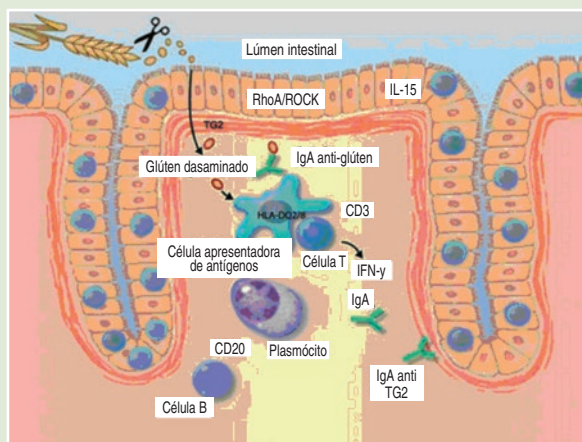
Os anticorpos comprometem a diferenciação dos enterócitos, enquanto que as metaloproteínas geram um remodelamento da mucosa intestinal, atrofia das vilosidades e hiperplasia de criptas. Em pacientes não tratados, a ativação do sistema complemento pelo glúten também pode ser causa de alterações da mucosa intestinal.^{10,11}

O glúten e os potenciais alvos terapêuticos para a doença celíaca

O glúten compreende proteínas poliméricas (gluteninas) e monoméricas (gliadinas). Tanto gluteninas como gliadinas são resistentes à atividade proteolítica gastrointestinal devido ao alto teor de prolina (15%) e glutamina (35%) em suas composições. O peptídeo 33-mer α -2-gliadina é considerado o mais bioreativo peptídeo do glúten, reconhecido por linfócitos T a partir de HLA DQ² e contém três dos mais importantes epítomos imunogênicos.¹²

Atualmente, os estudos na busca de novos tratamentos para a DC iniciam-se na modificação dos grãos de trigo antes da sua incorporação em alimentos, e passam ainda por todos os potenciais alvos da rota patogênica da doença, como caracteriza a figura 1, alcançando inclusive a atividade das células do sistema imune.¹⁰

Figura 1 - Potenciais alvos terapêuticos para a DC. Fonte: Adaptado de Sollid et al. (2011)³⁷



Nota: O glúten pode ser tratado para ter sua toxicidade reduzida, fragmentos do glúten ingeridos podem ser sequestrados por polímeros ou sofrer a ação de endoproteases orais ainda no lúmen intestinal. Nos enterócitos, que formam as vilosidades, bloquear a ação da IL-15 pode evitar a ativação da resposta imune inata, e a inibição tanto das enzimas RhoA e ROCK como da liberação de zonulina pode diminuir a permeabilidade intestinal e dificultar a passagem dos peptídeos do glúten para a lâmina própria. Uma vez na lâmina própria, os peptídeos do glúten poderão deixar de ser modificados e apresentados por células apresentadoras de antígenos se houver um bloqueio, tanto da enzima tTG como do complexo HLA DQ2/DQ8. Anticorpos monoclonais anti-IFN- γ e anti-CD3 também podem impedir a sinalização entre células, tão importante para o desenvolvimento da resposta imune.

Pré-tratamento do glúten

Há estudos voltados para o desenvolvimento de farinhas que não possuam sequências tóxicas em sua composição, mas a obtenção de variedades de trigo livres de polipeptídeos tóxicos é considerada um grande desafio devido à grande variedade de sequências imunogênicas. Estudos recentes têm buscado a triagem destas espécies quanto à presença ou não de epítomos estimulatórios de células T, e a seleção daquelas com menor toxicidade, ou ainda a inativação do locus gênico que codifica as γ -gliadinas, a fim de eliminar a toxicidade.^{13,14}

Uma técnica que também tem sido testada por pesquisadores para diminuir a toxicidade do glúten é a degradação do mesmo utilizando fermentado de lactobacilos.¹⁵

Terapia oral enzimática

A utilização de enzimas (prolil endopeptidases) capazes de detoxificar o glúten ingerido na dieta tem sido foco de diversos estudos. Estas enzimas são encontradas em vários tecidos de mamíferos, plantas e algumas bactérias; no entanto, não estão presentes na membrana intestinal nem nas secreções envolvidas na digestão.¹⁶

Para ser empregada terapeuticamente, a enzima deve ser capaz de detoxificar o glúten antes que seja liberado no intestino e ser ativa no pH estomacal, permitindo sua administração via oral. Enzimas obtidas de *Flavobacterium meningosepticum* (FM PEP), *Sphingomonas capsulate* (SC PEP), *Myxococcus xanthus* (MX PEP) e *Aspergillus niger* (AN-PEP) já foram utilizadas em experimentos, assim como endoproteases cisteína-glutamina específicas (EP-B2) obtidas de centeio.^{16,17} Gass *et al.*, em 2007, investigaram uma combinação enzimática, composta por EP-B2 de centeio e uma prolil endopeptidase de *Sphingomona capsulata* (SC PEP).

Ambas apresentavam habilidade para digerir o glúten sob condições gástricas. Esta combinação terapêutica já está sendo testada clinicamente como uma alternativa no tratamento da DC.¹⁸ Por sua vez, Mitea *et al.* (2007) desenvolveram um experimento utilizando uma prolil endoprotease proveniente de *Aspergillus niger*, a AN-PEP, e um sistema que mimetiza o trato gastrointestinal humano (TIM system). Os ensaios indicaram que AN-PEP degrada completamente o glúten em fragmentos não nocivos ao intestino dentro de 2 horas.¹⁹

Melhorar a atividade e a estabilidade das prolil endopeptidases sob condições gástricas tem sido um desafio para a engenharia de proteínas. Alterações, principalmente em resíduos hidrofóbicos destas proteínas, podem influenciar positivamente na estrutura proteica e, conseqüentemente, nas suas propriedades terapêuticas.¹⁷ Em um estudo mais recente, Savateeva *et al.* obtiveram uma protease recombinante capaz de clivar o 33-mer- α -gliadina, mesmo em condições ácidas, e sugeriram sua utilização para administração oral em terapia enzimática.²⁰

Há estudos em fase clínica II utilizando a administração oral de outra enzima recombinante, a ALV003, cujos resultados mostraram que a mesma é capaz de atenuar a injúria intestinal causada pelo glúten, quando o mesmo estiver em pequena quantidade (2g/dia).^{21,22}

Todos os experimentos citados permitem ter uma visão geral dos avanços em relação à terapia oral enzimática na DC e vislumbrar uma real opção terapêutica para a doença em um futuro próximo.

Ligantes intraluminais de peptídeos do glúten

Copolímeros de polihidroximetacrilato e sulfonato atuam como ligantes capazes de inibir a digestão da gliadina e a transformação da mesma em pequenos peptídeos imunogênicos e, desta forma, atenuam o aumento da permeabilidade tecidual induzida pela gliadina e a ativação das células T CD4+.⁹

O polímero polihidroxietilmetacrilato-co-estireno sulfonato de sódio [P(HEMA-co-SS)] foi utilizado em experimentos *in vitro* e em animais, e se mostrou capaz de diminuir a hidrólise enzimática da gliadina encontrada no trigo e hordeína na cevada. Os mecanismos de inibição destes polímeros *in vivo* ainda não são conhecidos.²³

Inibidores da permeabilidade intestinal

As junções paracelulares estão entre os principais reguladores da permeabilidade intestinal, pois são junções dinâmicas e capazes de se adaptarem rapidamente às variações fisiológicas e patológicas a fim de regular as passagens de substâncias entre as células. Além da participação do Ca⁺ neste processo de regulação, há vários tipos de proteínas e os receptores ZOT 1 e ZOT 2 atuando em conjunto.²⁴

Um octapeptídeo derivado da toxina do *Vibrio cholerae*, o AT-1001 ou Acetato de Larazotida, tem estrutura derivada do receptor ZOT-1, e demonstrou afinidade pelo mesmo na superfície apical dos enterócitos. A ligação deste inibidor ao receptor específico parece conter o aumento da permeabilidade. Desta forma, o AT-1001 é capaz de regular rápida e reversivelmente as junções entre células, mimetizando o efeito de um modulador endógeno fisiológico e sendo, portanto, considerado um candidato em potencial para o tratamento da DC.²⁵ Com o potencial terapêutico confirmado, esta droga está sendo testada em ensaios clínicos Fase II.^{25,26}

Um análogo endógeno do AT-1001, chamado zonulina, também já foi identificado por pesquisadores, não apenas no intestino, mas também em ampla faixa de tecido extraintestinal, podendo ser purificado de intestino, coração e cérebro humano. A função fisiológica da zonulina não está bem esclarecida, mas é possível que esteja envolvida na resposta das junções paracelulares. Também tem sido sugerido que a mesma esteja envolvida em condições patológicas, inclusive na fase aguda da DC, uma vez que a sua super expressão pode contribuir para a patogênese da doença.²⁴

Inibição da transglutaminase tecidual

Uma vez superada a barreira representada pelo epitélio intestinal, os peptídeos do glúten têm acesso às camadas imunocompetentes do tecido, ficando disponíveis para a ação de enzimas como a transglutaminase tecidual (tTG).

Esta enzima colabora na patogenia da DC porque transforma de duas maneiras a gliadina proveniente do glúten ingerido, podendo resultar tanto em peptídeos capazes de evocar uma secreção em massa de citocinas e, desta forma, causar alterações na proliferação e diferenciação dos enterócitos, como em peptídeos capazes de estabelecer uma ligação mais eficiente com a molécula HLA-DQ2 na célula apresentadora de antígeno.²⁷

Pode ocorrer ainda ligação cruzada entre os peptídeos de gliadina durante a ação da enzima tTG, resultando em complexos de gliadina-tTG com neoepítomos capazes de provocar a liberação de anticorpos anti-tTG pelos linfócitos B.²⁸

Vários bloqueadores de tTG vem sendo usados, tanto em experimentos *in vitro* como *in vivo*, com obtenção de resultados expressivos. ZED1098, ZED1219 e ZED1227 são inibidores altamente seletivos para tTG2. Os derivados peptídicos 3-halo-4,5-dihidroisoxazole são os inibidores mais efetivos e específicos que se obteve. Um desses derivados, o KCC009, é capaz de penetrar na mucosa, é biodisponível oralmente e não tóxico, porém não foi aceito para investigações *in vivo* devido à sua instabilidade metabólica. Outro inibidor foi desenvolvido, com 50 vezes mais atividade que o KCC009 e com boa atividade *in vivo*, o Quinolinecarbinolic-5-fluorothyptophanhalo-(S)-dihidroisoxazole.^{4,28}

Imunomodulação por interleucina 10

Se por um lado a apresentação dos peptídeos do glúten pelas células apresentadoras de antígenos é favorecida pela enzima tTG, por outro há compostos que atuam decisivamente na regulação deste mecanismo de apresentação.

É o caso da Interleucina 10 (IL-10), cuja função é controlar a atividade das células apresentadoras de antígenos por meio da inibição da síntese de citocinas e da regulação negativa da expressão de moléculas de MHC classe II. Somando-se a isso, esta interleucina também interfere na proliferação e diferenciação de células T, favorecendo a diferenciação das células regulatórias (Treg).^{29,30}

Quanto ao uso terapêutico, Salvati *et al.*, 2005, exploraram os efeitos exógenos de IL-10 humana recombinante na ativação de células Tregs induzida por gliadina em cultura *ex vivo* da mucosa de pacientes celíacos tratados e não tratados. No estudo observou-se que a IL-10 pode regular negativamente a resposta imune Th1 para gliadina e diminuir a infiltração e ativação de linfócitos. Estes estudos reforçam o potencial da IL-10 como alternativa terapêutica para a DC baseada na imunoregulação, uma vez que esta citocina é capaz de estimular a produção exacerbada de células regulatórias (Treg) pelo organismo e assim restabelecer nos pacientes a tolerância ao glúten.²⁹

Indução de tolerância antígenica específica por administração de peptídeos de gliadina

A utilização de peptídeos do glúten para induzir no paciente celíaco uma tolerância oral também representa um caminho terapêutico baseado na imunomodulação. Tole-

rância oral por sua vez significa a indução da supressão da resposta imune que seria desencadeada frente à presença de um antígeno específico, podendo ser mediada por mecanismos de anergia, deleção e/ou supressão de células T antígeno - específicas por ação das células T regulatórias (Tregs). Trata-se de uma alternativa de tratamento para alergias autoimunes e doenças inflamatórias que vem sendo potencialmente estudada.³¹

Pesquisadores buscaram liberar epítomos de gliadina na mucosa de ratos transgênicos e assim induzir a supressão da resposta de células T DQ8 específicas. As análises indicaram uma supressão da resposta inflamatória sistêmica gerada por células T nos ratos transgênicos, pois observou-se uma diminuição da produção de IFN- γ e na proliferação de células da lâmina própria (ILN) dos ratos tratados, e o perfil de citocinas revelou regulação positiva de IL-10 e negativa de IL-12.

A função das células Tregs foi investigada por meio da expressão de *Foxp3*,³ sendo que os dados obtidos sugeriram uma forte associação entre o aumento de *Foxp3* e a supressão da resposta imune à gliadina.³¹

A indução da tolerância ao glúten também tem sido o objetivo da companhia ImmuSanT, que está desenvolvendo uma vacina terapêutica de dessensibilização (NexVax²) contendo três peptídeos do glúten. Estudos clínicos de fase I apresentaram bons resultados de segurança, mas a real eficácia ainda não está estabelecida.³²

Inibição de HLA-DQ2 e supressão da resposta de células T CD4+

São várias as estratégias em estudo buscando interferir na apresentação dos antígenos do glúten, via molécula HLA DQ2, para as células pró-inflamatórias. Esta interferência pode ser feita por dois caminhos: alteração do peptídeo ligante e por bloqueio da molécula de MHC pelo princípio estérico (com grupo volumoso ou por pequena molécula inibidora).³³

A partir do conhecimento estrutural dos peptídeos do glúten torna-se possível o desenvolvimento de peptídeos semelhantes a ele capazes de bloquear a função das moléculas HLA DQ2 e, assim, inibir a ativação da resposta imune. Alguns estudos procuraram desenvolver análogos do peptídeo 33-mer ou outros peptídeos com forte afini-

dade por HLA DQ2, mas que não são reconhecidos por células T pró-inflamatórias.^{34,35} Outro caminho para impedir a apresentação de antígenos, ou seja, por bloqueio estérico de HLA-DQ2, foi abordado por XIA *et al.* 2007. Neste estudo, foram testados peptídeos cíclicos e diméricos, sendo estes os que apresentaram acentuada melhora na ligação com DQ2 e foram considerados promissores.³³

Outros alvos terapêuticos

A maioria das possibilidades terapêuticas discutidas até este item já se tornou formas farmacêuticas e, com isso, atingiram as fases clínicas de pesquisa. No entanto, ainda há vários mecanismos farmacológicos promissores no contexto de outras doenças, que podem também vir a ser relevantes na terapia da DC:

- *Inibição de RhoA/ Rho quinase (ROCK)*: estas enzimas têm papel importante no aumento da permeabilidade intestinal desencadeada pela liberação de IFN- γ pelos linfócitos TCD4⁺. Há vários inibidores de ROCK sendo desenvolvidos para outras doenças, portanto é possível que algumas destas drogas também sejam eficazes na Doença Celíaca.¹⁰
- *Terapia anti-IFN- γ e anti- TNF- α* : a ativação de células T CD4+ resulta na secreção de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, ativação de metaloproteinases (MMPs) envolvidas na alteração estrutural das vilosidades intestinais.³⁶ O bloqueio destas citocinas pode impedir a injúria tecidual e atrofia de vilosidades decorrentes das ação das MMPs. Anticorpos anti-TNF- α (Infliximab) apresentaram bons resultados em pacientes com doença celíaca refratária.³⁶
- *Terapia anti-IL-15*: anticorpos anti-IL-15 AMG 714 estão sendo utilizados em estudos clínicos Fase II em pacientes com artrite reumatoide e psoríase.¹⁰ Considerando que a função da IL-15 no desencadeamento da resposta inata no indivíduo exposto ao glúten é bem conhecida, assim como na DC refratária, a utilização de anticorpos anti-IL-15 pode ainda ser um caminho chave na busca do tratamento para a DC.³⁶
- *Bloqueadores do recrutamento de linfócitos*: os linfócitos localizados na mucosa intestinal têm receptores, entre eles CCR9, CXCR3 e a integrina $\alpha4\beta7$. Interferir na ligação de citocinas nestes receptores significa inibir a migração de linfócitos T para o tecido intestinal. Alguns testes clínicos estão sendo realizados no tra-

tamento da Doença de Crohn.³⁶ Os resultados de um estudo clínico completo com um agente bloqueante de CCR9 em pacientes celíacos estão sendo avaliados.²

- *Parasitas intestinais*: alguns ensaios clínicos têm buscado avaliar a atividade imunoregulatória de parasitas helmínticos. Estudos recentes têm sugerido a utilização do nematódeo *Necator americanus* para tratar doenças autoimunes.³⁷
- *Uso de probióticos como uma nova terapia para a doença celíaca*: algumas espécies de bactérias como os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* podem proteger o epitélio intestinal dos danos causados pela gliadina. Preparações de probióticos, como o VSL#3, já foram testados em modelos animais resultando em boa hidrólise dos peptídeos do glúten.^{38,39}

CONCLUSÃO

Até o momento, a dieta isenta de glúten permanece como única terapia efetiva disponível para a Doença Celíaca, embora resultados promissores tenham sido obtidos em vários experimentos.

A dieta sem glúten permite uma restauração completa da mucosa intestinal na maioria dos casos, mas suas desvantagens como o alto custo dos alimentos para esta dieta, a curta vida de prateleira e as propriedades sensoriais inferiores têm grande impacto na vida dos pacientes, e continuam com baixa perspectiva de resolução.

O desenvolvimento de variedades de trigo não tóxicas permanece sendo um grande desafio; portanto, o caminho mais promissor para o tratamento da DC é auxiliar o organismo na degradação do glúten ou despertar a tolerância oral do indivíduo, evitando assim que a resposta inflamatória se desenvolva.

Estudos imunogenéticos puderam comprovar o modelo patogênico da Doença Celíaca e assim os programas para descoberta de novas terapias surgiram fundamentados neste modelo. Porém, a pesquisa científica ainda é deficiente em vários aspectos quanto se trata da DC, como por exemplo, a falta de modelos pré-clínicos e de bons marcadores não invasivos, fatores que dificultam novas

descobertas, uma vez que estudos clínicos precisam ser encorajados e impulsionados por resultados pré-clínicos animadores.

REFERÊNCIAS

1. Kotze LMDS. Celiac disease in Brazilian patients: Associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(4):261–9.
2. Shahrooz Rashtak, MD. Joseph A Murray M. Celiac Disease, New Approaches to Therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):768–81.
3. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis.* 2010 Oct;42(10):685–91.
4. Matorri S, Fuhrmann G, Leroux J. Celiac Disease : A Challenging Disease for Pharmaceutical Scientists. 2013;619–26.
5. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S10–8.
6. Pereira MAG, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato M-N, Damião AOMC, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006 Oct 28;12(40):6546–50.
7. Nass FR, Kotze LM da S, Nishihara RM, de Messias-Reason IJ, Ramos da Rosa Utiyama S. Serological and clinical follow-up of relatives of celiac disease patients from southern Brazil. *Digestion.* 2011 Jan;83(1-2):89–95.
8. Kotze LM da S, Nishihara R, Utiyama SR da R, Kotze LR. Absence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 does not exclude celiac disease in Brazilian patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014 Dec;106(8):561–2.
9. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009 Dec;137(6):1912–33.
10. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med.* 2011;269(6):604–13.
11. Da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, de Messias Reason IT. Complement factor B allotypes in the susceptibility and severity of coeliac disease in patients and relatives. *Int J Immunogenet.* 2005 Oct;32(5):307–14.
12. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002 Sep 27;297(5590):2275–9.
13. Carroccio A, Di Prima L, Noto D, Fayer F, Ambrosiano G, Villanacci V, et al. Searching for wheat plants with low toxicity in celiac disease: Between direct toxicity and immunologic activation. *Dig Liver Dis.* 2011 Jan;43(1):34–9.
14. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, van Soest L, et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology.* 2005 Sep;129(3):797–806.
15. Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol.* 2007 Jul;73(14):4499–507.

16. Gass J, Ehren J, Strohmeier G, Isaacs I, Khosla C. Fermentation, purification, formulation, and pharmacological evaluation of a prolyl endopeptidase from *Myxococcus xanthus*: implications for Celiac Sprue therapy. *Biotechnol Bioeng*. 2005 Dec 20;92(6):674–84.
17. Ehren J, Govindarajan S, Morón B, Minshull J, Khosla C. Protein engineering of improved prolyl endopeptidases for celiac sprue therapy. *Protein Eng Des Sel*. 2008 Dec;21(12):699–707.
18. Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):472–80.
19. Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut*. 2008 Jan;57(1):25–32.
20. Biology C, Savvateeva L V, Gorokhovets N V, Makarov VA, Serebryakova M V, Solovyev AG, et al. The International Journal of Biochemistry Glutenase and collagenase activities of wheat cysteine protease Triticain- : Feasibility for enzymatic therapy assays. *Int J Biochem Cell Biol*. Elsevier Ltd; 2015;62:115–24.
21. Lähdeaho M-L, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova O-P, Kärjä-Lahdensuu T, et al. Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1649–58.
22. Tye-Din JA, Anderson RP, French RA, Brown GJ, Hodson P, Siegel M, et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol*. 2010 Mar;134(3):289–95.
23. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David CS, et al. The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):316–25.e1–12.
24. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet (London, England)*. 2000 Apr 29;355(9214):1518–9.
25. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep 1;26(5):757–66.
26. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1311–9.e6.
27. Cornelius Klöck, Thomas R. DiRaimondo CK. Role of Transglutaminase 2 in Celiac Disease Pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2012;34(4):513–22.
28. Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem*. 2007 Jan;14(24):2572–80.
29. Salvati VM. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut*. 2005 Jan 1;54(1):46–53.
30. O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev*. 2008 Jun;223:114–31.
31. Huibregtse IL, Marietta E V, Rashtak S, Koning F, Rottiers P, David CS, et al. Induction of antigen-specific tolerance by oral administration of *Lactococcus lactis* delivered immunodominant DQ8-restricted gliadin peptide in sensitized nonobese diabetic Abo Dq8 transgenic mice. *J Immunol*. 2009 Aug 15;183(4):2390–6.
32. Brown GJ, Daveson J, Marjason JK, French R a., Smith D, Sullivan M, et al. A Phase I Study to Determine Safety, Tolerability and Bioactivity of Nexvax2® in HLA DQ2+ Volunteers With Celiac Disease Following a Long-Term, Strict Gluten-Free Diet. *Gastroenterology*. AGA; 2011;140(5):S – 437 – S – 438.
33. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim C-Y, Khosla C, et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2007 Oct 15;15(20):6565–73.
34. Kapoerchan V V, Wiesner M, Overhand M, van der Marel GA, Koning F, Overkleef HS. Design of azidoproline containing gluten peptides to suppress CD4+ T-cell responses associated with celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2008 Feb 15;16(4):2053–62.
35. Xia J, Siegel M, Bergseng E, Sollid LM, Khosla C. Inhibition of HLA-DQ2-Mediated Antigen Presentation by Analogues of a High Affinity 33-Residue Peptide from α 2-Gliadin. *J Am Chem Soc*. 2006 Feb 15;128(6):1859–67.
36. Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. 2014;1(March):1–11.
37. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. Elsevier Ltd; 2014 Aug 29;
38. Fernando L, Moraes DS, Grzeskowiak LM, Fiche T, Teixeira DS, Gouveia C. Intestinal Microbiota and Probiotics in Celiac Disease. 2014;27(3):482–9.
39. Angelis M De, Rizzello CG, Fasano A, Clemente MG, Simone C De, Silano M, et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue probiotics and gluten intolerance. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2006 Jan;1762(1):80–93.

Alterações na proteção das vias aéreas durante o refluxo gastroesofágico causadas pelo tabagismo. Um estudo de literatura.

Alterations of air way protection during gastroesophageal reflux caused by smoking. A study of the literature.

TAMIRIS GONÇALVES SANTOS,¹ ROBERTO OLIVEIRA DANTAS²

RESUMO

Introdução: Devido à proximidade da parte proximal dos aparelhos digestivo e respiratório, as vias aéreas estão em risco de aspiração de conteúdo gástrico quando o refluxo gastroesofágico atinge a faringe, ou de alimentos quando há falta de proteção das vias aéreas durante a deglutição. Vários reflexos presentes nessa área têm a função de evitar a aspiração de conteúdo presente na faringe, formando uma barreira física contra a entrada de fluido do esôfago na faringe, como acontece com a contração do esfíncter esofágico superior (EES) e o reflexo de deglutição da faringe. O tabagismo crônico e agudo pode afetar negativamente o desencadeamento destes reflexos. **Objetivo:** Realizar um estudo da literatura sobre alterações causadas pelo hábito de fumar que influenciam na proteção das vias aéreas durante o refluxo gastroesofágico, que atinge a faringe e durante a deglutição. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura, no período de 1990 a 2015, de estudos e pesquisas sobre alterações causadas pelo tabagismo nos órgãos envolvidos no processo da deglutição. Os estudos foram pesquisados nas bases de dados LILACS e PubMed, utilizando descritores cadastrados em ciências da saúde. **Resultados:** Após o levantamento foram selecionados 5 artigos na base de dados PubMed e um artigo na base de dados LILACS, totalizando 6 artigos. **Conclusão:** O hábito de fumar causa alterações sensitivas e deficiência na proteção de vias aéreas e salivares,

com modificações na produção de saliva e dos reflexos protetores contra a aspiração de material da faringe para a laringe. Ainda não existem resultados mostrando qual o efeito do hábito de fumar nas diferentes fases da deglutição.

Unitermos: Deglutição, Tabagismo, Disfagia, Fumantes, Refluxo Gastroesofágico.

SUMMARY

Introduction: Due to the anatomical vicinity of the digestive and respiratory systems, the airways are predisposed to risk of aspiration of gastric contents when gastroesophageal reflux affects the pharynx or when there is lack of protective airway reflexes during swallowing. Many reflex present in this area were determined against aspiration of stomach or esophageal contents, forming a physical barrier against fluid entry into the pharynx as with upper esophageal sphincter (UES) contraction and pharyngeal swallowing reflex. Chronic and acute smoking can adversely affect the onset of airway reflexes. **Objective:** Conduct a literature study on changes caused by smoking that influence air way protection. **Method:** A literature review was performed on studies about changes caused by smoking in the organs involved in the swallowing process, from 1990 to 2015.

1. Bacharel em Fonoaudiologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **2.** Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Endereço para correspondência:** Roberto Oliveira Dantas - Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Av. Bandeirantes 3900 - Ribeirão Preto - SP - Brasil - CEP 14040-900/e-mail: rodantas@fmp.usp.br. **Recebido em:** 30/02/2016. **Aprovado em:** 10/04/2016.

The related studies were searched in databases: LILACS and PubMed, using descriptors registered in the health sciences. **Results:** It was selected 5 articles of the PubMed database and one article from LILACS database, a total of 6 articles. **Conclusion:** Smoking cause sensitive and salivary alterations, with impairment of some protective reflex of the air way and impairment of saliva production. There is no investigation showing impairment of swallowing with smoking habit.

Keywords: Swallowing, Tobacco, Dysphagia, Smoking, Gastroesophageal Reflux.

INTRODUÇÃO

A deglutição é um processo contínuo que pode ser dividido em fases. Alguns autores dividem a deglutição em três fases: oral, faríngea e esofágica, e outros em quatro, acrescentando a fase preparatória oral. Envolvem muitas estruturas. Dos nervos encefálicos fazem parte: trigêmeo (V - motor e sensitivo), facial (VII - motor e sensitivo), glossofaríngeo (IX - motor e sensitivo), vago (X - motor e sensitivo), hipoglosso (XII - motor) e espinal-cervical 1-3 (motor). Se considerarmos a necessidade do pescoço estar bem posicionado para uma deglutição harmoniosa, poderíamos também incluir o nervo acessório (XI - motor).

A deglutição tem por função transportar material da cavidade oral para o estômago, não permitindo a entrada de nenhuma substância nas vias aéreas. Para deglutirmos de forma segura, necessitamos de uma coordenação precisa, principalmente entre fases oral e faríngea. A passagem do bolo sem que ocorra aspiração é o resultado da interação complexa entre os diversos músculos e nervos que participam da deglutição.¹

Disfagia é um sintoma que significa dificuldade na deglutição.² Acomete qualquer parte ou fase no transporte do bolo alimentar, desde a boca até o estômago, e pode causar prejuízos ao paciente, como desnutrição, desidratação e complicações respiratórias, inclusive levando à morte. Pacientes com distúrbios da deglutição necessitam de adequações em sua dieta ou até outras vias de alimentação.³ Estas fases podem sofrer influências intrínsecas (morfologia e funcionalidade das estruturas e controle central dos movimentos) e extrínsecas (estímulos recebi-

dos pelo sistema somatossensorial, enviados pelo ambiente e que interferem no ato motor). Apesar de voluntária, a fase oral depende de comandos centrais para realizar os movimentos que, por sua vez, dependem de estímulos mecânicos (contato com o alimento) e químicos (olfato e gustação). Os estímulos químicos preparam o sistema motor e digestivo para receber o bolo alimentar, posicionam as estruturas orofaríngeas para deglutição e excitam os nervos e músculos para passagem do alimento, sendo facilmente afetados por fatores externos, sendo um dos que mais afeta o tabagismo.⁴

A fase faríngea da deglutição é um ato reflexo inconsciente, iniciada quando determinadas regiões da orofaringe são tocadas. Para isso é necessário coordenação e agilidade para proteção das vias aéreas; o atraso ou ausência desta proteção é considerado sinal de disfagia orofaríngea.⁵ Devido à proximidade da parte proximal dos aparelhos digestivo e respiratório, as vias aéreas estão predispostas a risco de aspiração de conteúdo gástrico quando o refluxo gastroesofágico atinge a faringe,⁶ ou quando há falta de proteção das vias aéreas na deglutição.

Vários reflexos presentes nessa área foram determinados com a função de proteção contra a aspiração de conteúdo vindo do estômago ou do esôfago, formando uma barreira física contra entrada de fluido na faringe, como acontece com a contração do esfíncter esofágico superior (EES) e o reflexo de deglutição da faringe.^{6,7,8}

Estudos mostraram que o tabagismo crônico e agudo pode afetar negativamente o desencadeamento dos reflexos das vias aéreas; no entanto, não ficou claro se o efeito é sistêmico ou no local diretamente afetado pelas substâncias presentes na fumaça.⁹ É possível que o uso do cigarro altere a concentração e/ou a função das terminações nervosas sensoriais da faringe, fazendo com que os reflexos de proteção sejam desencadeados tardiamente.⁶ Tem-se mostrado que a nicotina afeta a mucosa esofágica, produzindo radicais livres, resultando em estresse oxidativo, inibindo transporte de sódio.⁷

A boca é o primeiro local atingido pelo tabaco, seguida pelos pulmões, onde ocorrem as trocas gasosas. A nicotina é uma substância absorvida pelos pulmões e em menor quantidade pela mucosa e pele. A absorção depende da

temperatura, pH, umidade e higiene pessoal. A maior parte da nicotina está ligada às substâncias ácidas do tabaco e é absorvida lentamente pelo usuário. Quanto mais alto o pH, maior quantidade de nicotina é liberada e mais rápida ela é absorvida pelo corpo.¹⁰ As alterações do reflexo de contração esofágica e do reflexo de deglutição da faringe podem ser observadas tanto em fumantes crônicos como imediatamente após o uso do cigarro;⁷ alterações negativas também estão presentes no reflexo de fechamento glótico enfraquecendo as vias aéreas e seus mecanismos de proteção, implicando em doenças e complicações respiratórias.⁶

Além das alterações já descritas, o tabagismo também pode comprometer a função de deglutição tanto por alterações anatômicas quanto funcionais, como acontece nas neoplasias. O termo câncer de cabeça e pescoço é utilizado para descrever tumores no trato aerodigestivo superior: cavidade oral, faringe e laringe. Cerca de 40% desses ocorrem na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe. Esta doença é responsável por grande incidência de óbitos.

No Brasil, representa 2% de todos os cânceres, sendo o fumo e o álcool fatores de risco estabelecidos para a doença. Atinge preferencialmente o sexo masculino, mas nos últimos anos ocorreu aumento da incidência em mulheres.¹¹ São diagnosticados no mundo cerca de 870 mil casos por ano de tumores malignos das vias aerodigestivas superiores.¹² O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo da literatura sobre alterações causadas pelo cigarro que influenciam na proteção das vias aéreas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura a respeito de estudos e pesquisas sobre alterações causadas pelo tabagismo nos órgãos envolvidos no processo da deglutição e proteção das vias aéreas no período de 1990 a 2015.

Os referentes estudos foram pesquisados nas bases de dados: LILACS e PubMed. Os descritores de assunto utilizados para essa pesquisa foram *Tobacco* ou *Tobacco Use Disorder* e *Deglutition* ou *Deglutition Disorders*, *Reflex* e *Smoking*. Os artigos foram avaliados pela coerência entre o tema estudado e selecionados pelo seu título e resumo. Os critérios de inclusão para essa seleção foram: artigos que falassem a respeito de alterações de sensibilidade, alterações da saliva, alterações de mucosa, fator de risco para alterações celulares, reflexos de deglutição e disfagia causadas pelo hábito de fumar.

RESULTADOS

Foram encontrados, com os descritores utilizados, 23 artigos na base LILACS e 369 na base PubMed, totalizando 392 artigos. Após aplicar os critérios de inclusão e de excluir os artigos duplicados, foram selecionados 5 artigos da base de dados PubMed e um da base de dados LILACS, totalizando 6 artigos (tabela 1).

Dua *et. al.*⁷ realizaram um estudo com objetivo de avaliar o efeito agudo e crônico do tabagismo nos reflexos de contração do esfíncter esofágico superior (EES) e de

Tabela 1 - Artigos selecionados

Título	Autores	Revista/Ano publicação	Base de Dados
Effect of Systemic Alcohol and Nicotine on Airway Protective Reflexes	Dua KS, Surapaneni SN, Santharam R, Knuff D, Hofmann C, Shaker R	Am J Gastroenterol 2009; 104:2431-2438	Pub Med
Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex	Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R	Gut 2002; 51:771-775	Pub Med
Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngo-upper oesophageal sphincter contractile reflex and reflexive pharyngeal swallow	Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R	Gut 1998; 43:537-541	Pub Med
Influência da percepção gustativa e olfativa na fase oral da deglutição de indivíduos tabagistas	Santos KW, Echevest SS, Vidor DCGM	CoDAS 2014; 26:68-75	Pub Med
Protective role of aerodigestive reflexes against aspiration: study on subjects with impaired and preserved reflexes	Dua K, Surapaneni SN, Kuribayashi S, Hafeezullah M, Shaker R	Gastroenterology 2011; 140:1927-1933	Pub Med
Reflexo da deglutição: análise sobre eficiência de diferentes estímulos em jovens saudáveis	Pereira NAV, Motta AR, Vicente LCC	Pró-Fono Revista de Atualização Científica 2008; 20:159-164	LILACS

glutição da faringe; posteriormente, utilizando o mesmo critério para composição dos grupos e o mesmo método realizaram outro estudo para os efeitos do tabagismo no fechamento glótico.⁶

Estimularam a contração do EES e reflexo de deglutição da faringe aplicando água de forma rápida e lenta na região faríngea antes e depois de fumar e avaliaram: (1) a taxa de deglutição espontânea; (2) menor volume que provocou reflexo de contração do EES na aplicação rápida e lenta; (3) o período entre a injeção e a mudança de pressão no EES; (4) a mudança percentual da pressão do EES, e (5) menor volume que provocou reflexo de deglutição da faringe na aplicação rápida e lenta.⁷

Em outro estudo,⁶ para mostrar os efeitos do tabagismo no reflexo de fechamento glótico, foi realizada a estimulação da contração do EES e reflexo de deglutição da faringe e foram observados: (1) o início e o deslocamento da água aplicada na faringe; (2) distribuição da água aplicada; (3) contato (ou ausência) da água com a laringe e demais estruturas; (4) movimento das cordas vocais, antes, durante e após a aplicação de água; (5) o início da adução das cordas vocais; (6) adução máxima das cordas vocais; (7) duração da adução das cordas vocais, e (8) início da abdução das cordas vocais e o seu retorno à posição de repouso.

Em cada voluntário foi determinado, antes e depois do ato de fumar (em fumantes) e da simulação do ato de fumar (em não fumantes): (1) presença ou ausência de reflexo de fechamento glótico; (2) menor volume de aplicação rápida e lenta de água para obter o reflexo; (3) tempo entre a aplicação e desencadeamento do reflexo e adução das cordas vocais, e (4) duração do fechamento das cordas vocais.⁶

Foi observado que a taxa de deglutição espontânea foi semelhante entre não fumantes e fumantes; entretanto, após fumar, os fumantes tiveram maior número de deglutições espontâneas que os não fumantes. A pressão no EES aumentou durante a infusão rápida ou lenta de água na faringe, mas o volume para acionar o reflexo de contração do EES foi significativamente maior em fumantes em comparação aos não fumantes. Quando os fumantes fizeram o uso do cigarro (efeito agudo) aumentou ainda mais o

volume de água necessário para desencadear o reflexo na aplicação rápida. Não houve diferença entre injeção rápida e lenta de água. A simulação do uso do cigarro por não fumantes não alterou o limiar para desencadeamento do reflexo de contração do EES tanto na injeção rápida quando na lenta.⁷

Em outro estudo, observaram que a injeção rápida de água na faringe resultou na completa adução das pregas vocais em ambos os grupos. No entanto, o volume mínimo para disparar o reflexo de fechamento glótico foi significativamente maior em fumantes. O efeito agudo do cigarro em fumantes aumentou o volume necessário para fechamento glótico.

A duração entre o início da injeção de água rápida na faringe e adução das cordas vocais não mudou significativamente após o fumo ou simulação. A duração da adução completa das cordas vocais, provocada pelas injeções rápidas de água na faringe, foi semelhante antes e depois nos dois grupos.

A injeção lenta de água na faringe em fumantes e não fumantes gerou adução incompleta das cordas vocais e os movimentos respiratórios estavam preservados. As cordas vocais permaneceram parcialmente aduzidas até surgir o reflexo de deglutição da faringe.⁶

Analisando os resultados nestes estudos, os autores concluíram que o ato de fumar influencia negativamente no desencadeamento dos reflexos de proteção das vias aéreas.^{6,7} Foi necessário um volume significativamente maior de água para desencadear o reflexo de contração do EES e de deglutição em sujeitos fumantes crônicos,⁷ e o reflexo de fechamento glótico também foi afetado.⁶

Foi testada a hipótese de que a presença de nicotina afeta de forma sistêmica os reflexos e não de forma crônica como nos estudos anteriores.⁹ Para isso, foram registrados os níveis de nicotina no sangue dos pacientes antes de fumar e antes de usarem adesivos de nicotina, e comparados com os níveis após fumar e após o uso de adesivo. O nível de nicotina circulante aumentou nas duas situações e o efeito agudo do ato de fumar aumentou o volume de água necessário para disparo da contração do EES, com a infusão rápida de água na faringe. Nos voluntários que

utilizaram o adesivo, o aumento da pressão do EES não foi alterado em nenhuma forma de estimulação. Os resultados sugeriram que o efeito do ato de fumar foi local e não consequente ao aumento de nicotina no sangue.⁹

O reflexo de deglutição na faringe, provocado pela infusão contínua de água, está presente em não fumantes e diminuído em fumantes, com consequente possível aspiração da água para vias aéreas. Com anestesia da faringe, os não fumantes têm este reflexo abolido e aspiração, o que sugere que a abolição do reflexo em fumantes é consequência da perda da sensibilidade em faringe.⁸

O efeito negativo do cigarro sobre os reflexos faríngeos de proteção provocou acúmulo de líquido na faringe e penetração em vias aéreas superiores, observada em todos os fumantes e não observado em nenhum dos não fumantes. A maioria dos fumantes apresentou penetração laríngea, predispondo à microaspiração.⁸ Esta descoberta pode ter outras implicações em fumantes crônicos que são predispostos à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) - o cigarro pode atrasar o esvaziamento gástrico e diminuir a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI). A microaspiração é um dos mecanismos pelos quais a DRGE pode causar doenças pulmonares e laríngeas.⁸

Esses efeitos do tabagismo podem ser devidos à reação de que algumas substâncias causam no ramo sensorial dos nervos que controlam esses reflexos. É possível que fumar um cigarro altere a concentração e/ou a função das terminações nervosas sensoriais da faringe, resultando em um maior volume necessário para desencadear os reflexos. Concluiu-se também que é possível que a fumaça do cigarro irrite a mucosa da faringe, sendo responsável pelo aumento da deglutição espontânea ou que esse efeito seja um efeito secundário da nicotina.^{6,7,8,9}

Na tentativa de identificar qual região da orofaringe é mais sensível para iniciar a deglutição e qual o estímulo é mais eficiente, pesquisadores realizaram um estudo estimulando diferentes regiões da orofaringe. Os autores observaram que há prevalência de ausência de respostas ao tocar regiões com diferentes materiais. Quanto aos locais, os que mais desencadearam a deglutição foram a úvula (29,6%) e as tonsilas palatinas (26,7%), não havendo diferença entre elas.

Concluíram que a deglutição não esteve presente na maioria dos toques realizados, não sendo essa a melhor maneira de avaliar esse reflexo. Contudo, os estímulos frios apresentaram melhor resposta que estímulos com temperatura semelhante à corporal.⁵

Comparando fumantes e não fumantes, observou-se que o volume de água necessário para desencadear o reflexo de deglutição da faringe em não fumantes, sem anestesia local da região faríngea, foi semelhante ao limite de líquido que pode ficar em hipofaringe sem que ocorra aspiração. Isso sugere que os receptores que desencadeiam esse reflexo podem estar localizados na margem superior interarritenoidea e não são capazes de desencadear o reflexo voluntariamente, como ocorre com os receptores localizados na região faríngea (parede posterior da faringe e pilares amigdalinos).⁸ Além de alterações já citadas anteriormente, o hábito de fumar pode causar desequilíbrio na colonização de bactérias existentes na região periodontal pela diminuição da resposta imunitária que leva ao agravamento destas alterações. A literatura tem sugerido uma associação entre o tabagismo e alterações no funcionamento de glândulas salivares, mostrando que fumantes possuem diminuição do pH da saliva sem modificação do fluxo, e aumento da quantidade de lactobacilos.¹⁰

O uso prolongado do cigarro também diminui a sensibilidade dos receptores gustativos. Em um teste de avaliação das percepções olfativas e gustativas, observou-se que o hábito de fumar diminui a percepção gustativa e olfativa, o que causa compensações no mecanismo de deglutição.⁴

É sugerido que o refluxo gastroesofágico que ultrapassa a barreira do esfíncter superior do esôfago pode causar hipertrofia da base da língua, com alterações na voz e dificuldade na respiração.^{13,14,15} Nestas condições pode ser que o hábito de fumar seja um agravante dos sintomas supraesofágicos do refluxo, hipótese ainda não avaliada.

DISCUSSÃO

Foi demonstrado que o tabagismo crônico afeta negativamente os reflexos de proteção das vias aéreas: contração do esfíncter esofágico superior (EES), reflexo de degluti-

ção da faringe e reflexo de fechamento glótico.^{6,7} A nicotina atua provavelmente por um efeito local.⁹

Os reflexos faríngeos para proteção das vias aéreas foram testados e ficou evidente que o ato de fumar prejudica o disparo desses reflexos e que, na ausência deles, ocorre acúmulo do bolo alimentar em região faríngea, com penetração do bolo em via aérea, evidenciando uma possível alteração durante a deglutição ou refluxo gastroesofágico.⁸ Os autores atribuem esses efeitos do tabagismo a reações que algumas substâncias causam no ramo sensorial dos nervos responsáveis e à fumaça do cigarro, que possivelmente causam irritação da mucosa faríngea.^{6,7,8,9} Quanto à região da orofaringe, que ao ser tocada inicia a deglutição, em indivíduos não fumantes, a úvula e as tonsilas palatinas são as mais sensíveis e que respondem melhor a estímulos frios.⁵

Em outro estudo foi observado que o volume do bolo alimentar necessário para iniciar a deglutição na faringe, também em não fumantes, é semelhante ao volume que pode ficar em hipofaringe sem que ocorra aspiração, sugerindo que os receptores para deglutição estejam localizados na margem superior interarritenoidea e que eles não sejam capazes de iniciar a deglutição voluntariamente, como ocorre com os receptores localizados na região faríngea.⁸ O hábito de fumar também pode causar alterações periodontais e no pH salivar.¹⁰ Estas alterações podem ser importantes para a ocorrência de pneumonia quando da aspiração de material deglutido ou quando da ocorrência de refluxo gastroesofágico.

O uso prolongado do cigarro também diminui a sensibilidade dos receptores gustativos. A capacidade de reconhecimento olfativo e gustativo de fumantes e não fumantes são diferentes, menor reconhecimento nos fumantes, sendo um fator de risco para distúrbios sensoriais, com compensações dos músculos orbiculares em indivíduos fumantes, interferindo na deglutição.⁴ Ainda faltam estudos que avaliem quais são as possíveis alterações na deglutição causadas pelo hábito crônico de fumar, e os efeitos agudos do cigarro. Refluxo gastroesofágico que ultrapassa a barreira do esfíncter superior do esôfago pode causar hipertrofia da base da língua, com alterações na voz, dificuldade na respiração, sensação de corpo estranho em orofaringe e comprometimento da qualidade de

vida.^{13,14,15} Nestas condições pode ser que o hábito de fumar seja um agravante de importantes sintomas supraesofágicos causados pelo refluxo.

REFERÊNCIAS

1. Shaw SM, Martino R. The normal swallow. Muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin N Am* 2013; 46:937-956.
2. Massey BT, Shaker R. Introduction to the field of deglutition and deglutition disorders. In: Perlman AL, Schulze-Delrieu KS, editors. *Deglutition and its disorders: anatomy, physiology, clinical diagnosis, and management*. San Diego: Singular; 1997:1-14.
3. Bassi D, Furkim AM, Silva CA, Coelho MSPH, Rolim MRP, Alencar MLA, Machado MJ, et al. Identificação de grupos de risco para disfagia orofaríngea em pacientes internados em um hospital universitário. *CoDAS* 2014; 26(1): 17-27.
4. Santos KW, Echevest SS, Vidor DCGM. Influência da percepção gustativa e olfativa na fase oral da deglutição de indivíduos tabagistas. *CoDAS* 2014; 26(1): 68-75.
5. Pereira NAV, Motta AR, Vicente LCC. Reflexo da deglutição: análise sobre eficiência de diferentes estímulos em jovens saudáveis. *Pró-Fono* 2008; 20(3): 159-164.
6. Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex. *Gut* 2002; 51(6): 771-775.
7. Dua K, Bardan E, Ren J, Sui Z, Shaker R. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngo-upper oesophageal sphincter contractile reflex and reflexive pharyngeal swallow. *Gut* 1998; 43(4): 537-541.
8. Dua KS, Kuribayashi S, Hafeezullah MSR. Protective role of aerodigestive reflexes against aspiration: study on subjects with impaired and preserved reflexes. *Gastroenterology* 2011; 140(7): 1927-1933.
9. Dua KS, Surapanemi SN, Santharam R, Knuff D, Hofmann C, Shaker R. Effect of systemic alcohol and nicotine on airway protective reflexes. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(10): 2431-2438.
10. Parvinen T. Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in non-smokers and smokers. *Scand J Dent Res* 1984; 92(4): 315-318.
11. Alvarenga LM, Ruiz MT, Pavarino-Bartelli EC, Ruback JC, Mamiglia V, Golomi-Bertollo EM. Avaliação epidemiológica de paciente com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74(1): 68-73.
12. Jham BC, Freire ARS. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72(5): 704-708.
13. Mamede RCM, Mello-Filho FV, Vigário LC, Dantas RO. Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(4): 607-610.
14. Mamede RCM, Eichenberger GCD, Garcia Junior D, Dantas RO, Leite GJ. A hipertrofia da base da língua esta relacionada ao refluxo gastroesofágico? *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001; 67(1):73-76.
15. Mamede RCM, Mello-Filho FV, Dantas RO. Severe hypertrophy of the base of the tongue in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(4):378-382.

Leishmaniose gástrica mimetizando adenocarcinoma: achados endoscópicos

Leishmaniasis gastric adenocarcinoma mimicking: endoscopic findings

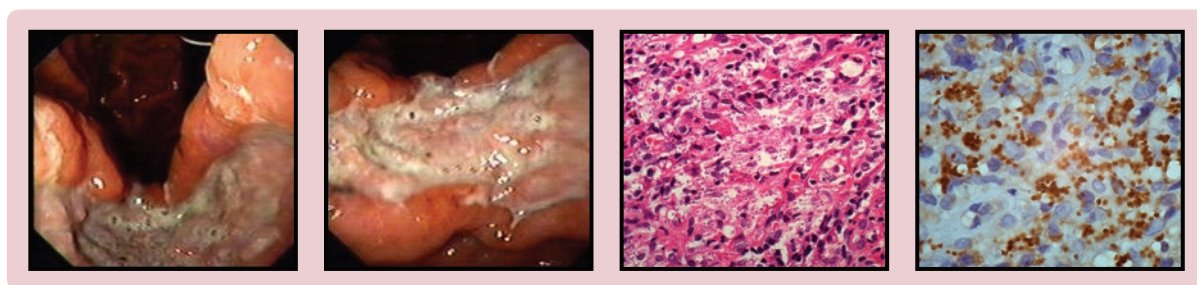
JOSÉ CÂNDIDO C. XAVIER JÚNIOR,¹ DEOLINO JOÃO CAMILO JÚNIOR,¹ CARLA PAGLIARI,² HÉLCIO FRONER DE MELLO,¹ SOLANGE CORREA GARCIA PIRES DÁVILA³

Em áreas endêmicas de leishmaniose, as formas atípicas da doença podem ser identificadas. Apresentamos caso de leishmaniose sistêmica, cujo diagnóstico foi realizado pela biópsia endoscópica. Paciente masculino, 45 anos de idade, HIV positivo fora de tratamento devido aos efeitos gástricos da medicação antirretroviral, que vive em Araçatuba – SP.

O paciente apresentou queixas dispépticas e “clocking” por dois anos. Foi submetido à endoscopia digestiva, tendo sido identificada volumosa lesão ulcerada com bordas sobrelevadas na região da incisura, estando coberta por fibrina e medindo aproximadamente 6cm x 4cm (figuras 1 e 2).

A biópsia endoscópica revelou processo ulcerativo intenso com tecido de granulação e vasos proliferados de endotélio alto (figura 3). Além disso, foram identificadas estruturas pequenas de aspectos plasmocitoide e localização intra e extracelular, as quais foram negativas para coloração da Prata e positivas para coloração do Giemsa. O estudo imunohistoquímico utilizando anticorpo policlonal de rato anti-*Leishmania amazonensis* (diluição 1:800) foi fortemente positivo (figura 4). O paciente foi tratado e encontra-se em acompanhamento ambulatorial.

Em países como o Brasil, deve-se ressaltar a relevância das doenças infecto-parasitárias como diagnóstico diferencial de adenocarcinoma à análise endoscópica, principalmente entre os pacientes HIV positivos. Acometimento gástrico por leishmaniose sistêmica é raro, sendo que, muitas vezes, a pêntrade clássica de febre (perda de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergamablobulinemia) não está presente. Clínicos e gastroenterologistas devem estar conscientes de que os achados endoscópicos da leishmaniose gástrica podem ser muito semelhantes aos achados de adenocarcinoma.



1. Instituto de Patologia de Araçatuba - Araçatuba – SP. **2.** Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo - SP. **3.** Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) - São José do Rio Preto – SP. **Endereço para correspondência:** José Cândido Caldeira Xavier Júnior - Instituto de Patologia de Araçatuba - Rua Floriano Peixoto, 808 - Araçatuba – São Paulo – Brasil - CEP 16015-000/ **e-mail:** josecandidojr@yahoo.com.br. **Recebido em:** 30/02/2016. **Aprovado em:** 10/04/2016.

NOVO!

SOLO



Baristar

Suplemento de Vitaminas e Minerais

Vitaminas e Minerais para o seu dia a dia. **Baristar**, a nova estrela da **Medley**.



Cápsula gelatinosa.



Sabor artificial de baunilha.



Não contém glúten.



Combinação de 13 Vitaminas e 10 Minerais.

Imagens meramente ilustrativas.



Serviço de Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br

Medley.
UMA EMPRESA SANOFI






PICOPREP®

picossulfato de sódio 10 mg +
óxido de magnésio 3,5 g +
ácido cítrico anidro 12 g



EFICÁCIA PARA A LIMPEZA INTESTINAL COM O MELHOR SABOR¹⁻⁴

-  Baixo volume de medicamento:
maior aceitabilidade ao tratamento^{1,2,3,6,7}
-  Duplo mecanismo de ação:
efeitos peristáltico e osmótico^{2,3,5,8}
-  Tolerabilidade e segurança:
baixa incidência de náuseas e vômitos^{2,3,5}

Picoprep® - picossulfato de sódio, óxido de magnésio, ácido cítrico anidro - USO ORAL - USO ADULTO - APRESENTAÇÃO COMERCIAL: Pó para preparação extemporânea. Embalagem contendo 2 sachês com 10 mg de picossulfato de sódio, 3,5 g de óxido de magnésio e 12,0 g de ácido cítrico anidro. **INDICAÇÕES:** Limpeza intestinal antes da realização de procedimentos diagnósticos e endoscópicos (colonoscopia) - e terapêuticos, quando clinicamente necessários. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação, úlcera gastrointestinal, colite tóxica, náusea, vômito, condições abdominais agudas, obstrução ou perfuração gastrointestinal, desidratação severa, doença inflamatória intestinal ativa, insuficiência renal. Em mulheres grávidas sem orientação médica. Uso durante a amamentação a critério médico. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Pode modificar a absorção de medicamentos orais. O período de limpeza intestinal não deve exceder 24 horas. Atenção especial com relação a crianças, idosos, pessoas debilitadas e pacientes com risco de hiponatremia. Utilizar com cautela em pacientes em uso de diuréticos, corticosteróides e lítio. Evitar preparações à base de ferro na semana anterior à colonoscopia e descontinuar constipantes alguns dias antes do procedimento. Não deve ser utilizado como um laxante de rotina. **REAÇÕES ADVERSAS:** Cefaleia; náusea e proctalgia; reação anafilática; hipersensibilidade; hiponatremia; hipocalcemia; epilepsia; convulsão de grande mal; estado de confusão; vômito; dor abdominal; úlceras aftóides do íleo e erupção cutânea; diarreia e incontinência fecal. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E COM EXAMES LABORATORIAIS:** Antiepiléticos, contraceptivos, antidiabéticos, antibióticos (tetraciclina e fluoroquinolonas), ferro, digoxina, clorpromazina e penicilamina; laxantes formadores de massa; diuréticos, corticosteróides, glicosídeos cardíacos; AINEs; antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptação de serotonina, antipsicóticos e carbamazepina; interação com alimentos; o paciente não deve consumir bebidas alcoólicas durante o uso. Não existem informações sobre a interferência de Picoprep® nos resultados de exames laboratoriais. **POSOLOGIA:** Administrado por via oral de duas formas: 1. Dose do dia anterior: a primeira dose (um sachê) deve ser administrada pela tarde ou no início da noite e a segunda dose (um sachê) seis horas depois, na noite anterior ao procedimento; 2. Dose dividida: a primeira dose (um sachê) deve ser administrada na noite anterior ao procedimento e a segunda dose (um sachê) deve ser administrada no dia seguinte, de manhã, antes do procedimento. Cada dose deve ser seguida de pelo menos cinco copos de 250 mL de líquidos claros, ao longo de várias horas. Podem ser consumidos líquidos claros até 1 hora antes do horário do procedimento. A administração máxima diária é de dois sachês. O efeito pode iniciar a qualquer momento após a administração da dose do produto; o paciente deve poder ter acesso a banheiro após cada dose até que o efeito passe. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Material de uso exclusivo à classe médica. Para informações completas, consultar a bula do produto. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Reg. MS: 1.2876.00.19.001-7. Farm. Resp.: Helena Sate Komatsu - CRF/SP: 19.714. Laboratórios Ferring Ltda. - Praça São Marcos, 624 - 05455-050 - São Paulo - SP. CNPJ: 74.232.034/0001-48. SAC: www.ferring.com.br - 0800 772 4656. (Versão 01).

CONTRAINDICAÇÕES: Picoprep® está contraindicado em casos de hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A absorção de medicamentos administrados pela via oral (como antiepiléticos, contraceptivos, antidiabéticos, antibióticos) pode ser modificada durante o período de tratamento.

1. Muller S et al. Randomized clinical trial comparing sodium picosulfate with mannitol in the preparation for colonoscopy in hospitalized patients. *Arq Gastroenterol* 2007;44(3):244-249. 2. Rex DK et al. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. *Gastrointest Endosc*. 2013 Jul;78(1):132-41. 3. Katz, PO et al. A dual-action, low volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:401-409. 4. Worthington J et al. A randomized controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulfate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):481-488. 5. Regue A et al. Comparison of 2 bowel preparations for colonoscopy: sodium picosulfate with magnesium citrate versus sulfate free polyethylene glycol lavage solution. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(9):1478-1482. 6. Renault A et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy and acceptability of phosho-soda buffered saline (Fleet®) with sodium picosulfate/magnesium citrate (Picoprep®) in the preparation of patients for colonoscopy. *Colorectal Dis* 2008; 10(5):503-505. 7. Hamilton D et al. Sodium picosulfate compared with polyethylene glycol solution for large bowel lavage: a prospective randomized trial. *Br. J Clin Pract*.1996; 50(2):73-75. 8. Parente F, et al. Bowel preparation before colonoscopy in the era of mass screening for colo-rectal cancer: A practical approach. *Digestive and Liver Disease*. 2009, 41: 87-95

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624 • 05455-050
(11) 3024.7500 • São Paulo • SP • sacbr@fering.com



FALE FERRING
0800 772 4656

