

ASTM CODENT GAEDOW 37 (2): 37-72 ISSN 0101-7772

# GED

Gastroenterologia  
Endoscopia Digestiva

Volume 37 - Número 2 - Abril/Junho, 2018

Órgão oficial da



**SBMDN**  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
MOTILIDADE DIGESTIVA E  
NEUROGASTROENTEROLOGIA

# O IMPACTO DO TAMANHO DAS **PARTÍCULAS** NA **EFICÁCIA DA NITAZOXANIDA**<sup>1</sup>



Na comparação de resultados de pesquisas clínicas que utilizaram compostos com média de partículas, a taxa proporcional de cura foi **significativamente melhor** para os pacientes tratados com as **partículas ativas menores**.<sup>1</sup>

O agente ativo de Annita® apresenta uma média maior que 10 µm e menor que 200 µm.<sup>1</sup>

**EFICIENTE** no tratamento das gastroenterites virais<sup>2</sup>

espectro **INCOMPARÁVEL** no tratamento das parasitoses<sup>3</sup>

**1 DOSE**  
2 vezes ao dia,  
por 3 dias<sup>4</sup>



**Construindo juntos um Brasil sem parasitose.**

**Contraindicação:** diabetes. **Interação medicamentosa:** não existem interações com o citocromo CYP 450, não havendo, portanto, contra-indicações de uso 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 vermicularis, 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 Blastocystis hominis, Balantidium coli e Isospora 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, balantidíase, 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/mm<sup>3</sup>. Caso a contagem de CD4 seja inferior a 50 céls/mm<sup>3</sup>, 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, balantidíase, 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/mm<sup>3</sup>. Caso a contagem de CD4 seja inferior a 50 céls/mm<sup>3</sup>, 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. Material destinado exclusivamente à classe médica. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site [www.fqm.com.br](http://www.fqm.com.br).

Referências: **1.** Composições farmacêuticas de Tizoxanida e Nitazoxanida - DIVIDIDO DO PEDIDO DE PATENTE No. PI 9808722-3 de 06/05/1998. **2.** Rossignol JF, El-Gohary YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. Aliment Pharmacol Ther. 2006;15;24(10):1423-30. **3.** Cimerman, S. Tratamento das parasitoses intestinais: o que sabemos e o que precisamos fazer. RBM. Ver. Bras. Med. - Vol.71 - N°4 - Abril de 2014. **4.** Bula do produto Annita®.



SE PERSISTIREM OS SINTOMAS,  
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM FARMA®  
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE



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  
Alfeu de Medeiros Fleck Júnior - Hepatologia  
Nelson Adami Andreollo - Cirurgia Digestiva  
Gerson Ricardo de Souza Domingues - 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: comunicacao@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) 4858-2392

## ARTIGO ORIGINAL

- 37 Avaliação da anemia por deficiência de ferro e anemia da doença crônica em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal**  
*Evaluation of iron deficiency anemia and chronic disease anemia in patients with inflammatory bowel disease*  
JOÃO PAULO CÂNDIDO BARBOSA, CARLA CRISTINA MAIA DE LIMA LOBO, LETÍCIA NACLE ESTEFAN SOBRAL, SILVIA ROMERO PINHEIRO
- 41 Há um escore preditor não-endoscópico para varizes esofágicas em pacientes cirróticos?**  
*Is there a non-endoscopic predictor for esophageal varices in patients with cirrhosis?*  
NILVA FERRAZ, TALITA VIEIRA VOLPATO, JEAN RODRIGO TAFAREL
- 47 Síndrome do intestino irritável e supercrescimento bacteriano de intestino delgado: avaliação através do teste respiratório com lactulose**  
*Irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth of the small intestine: evaluation through the lactulose breath test*  
LÍVIA ALMEIDA COSTA, TÁRCIA NOGUEIRA FERREIRA GOMES, CLÁUDIA UTSCH BRAGA, LUCIANO HENRIQUE TOLENTINO LENZ, JULIO MARIA DA FONSECA CHEBLI, SENDER JANKIEL MISZPUTEN, ORLANDO AMBROGINI JUNIOR

## RELATO DE CASO

- 54 Metástase gástrica de melanoma lentiginoso acral**  
*Gastric metastasis of acral lentiginous melanoma*  
JOSÉ CÂNDIDO CALDEIRA XAVIER-JÚNIOR, DEOLINO JOÃO CAMILO-JÚNIOR, FRANCISCO URBANO COLLADO, JOÃO CARLOS TRINCONI, SOLANGE CORREA GARCIA PIRES D'ÁVILLA
- 56 Colangite esclerosante primária em paciente portador de Colite Ulcerativa – um relato de caso**  
*Primary sclerosing cholangitis in a patient with Ulcerative Colitis - a case report*  
HENRIQUE VICTOR RUANI, MARIANA ROSSO FRANCO, FERNANDO SPINOSA SESTI
- 63 Duplo Píloro Adquirido: relato de dois casos**  
*Acquired Double Pylorus: report of two cases*  
LEANDRO TÍBÚRCIO REGINA, LUIZ GUSTAVO DE QUADROS, RODRIGO TADEU RODRIGUES SILVESTRE, FERNANDO TADEU VANUCCI COIMBRA, CARLOS EDUARDO BRAGA, FERNANDA ZAMPERLINI, FERNANDA OLIVEIRA AZOR, GUSTAVO HENRIQUE XAVIER CASEIRO, FELIPE CAMPOIS DE PAULA, BRUNO PIOVAN GARCIA, NATHÁLIA GUARNETTI DE OLIVEIRA SANTOS, MILTON ARTUR RUIZ

## REVISÃO DE LITERATURA

- 66 Diagnóstico e tratamento da esofagite eosinofílica**  
*Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis*  
CAROLINE CAPUTO COSTA FUSARO

18 de Outubro - DIA DO MÉDICO

Hoje o Diagnóstico é Gratidão



# A vida melhora quando a doença de Crohn está sob controle

Recomendado pela Organização Europeia de Crohn e Colite<sup>3</sup>, Entocort® é um produto que garante rápida remissão dos sintomas, ação anti-inflamatória local e melhor tolerabilidade em comparação à prednisolona.<sup>1,4</sup>

Com tecnologia ECX™, que propicia liberação controlada e prolongada, a budesonida é liberada apenas quando em contato com o pH intestinal e depositada no ÍLEO e no CÓLON ASCENDENTE<sup>1-3</sup>, agindo no local certo, na hora certa!<sup>5</sup>

Tratamento de primeira linha para o controle da fase aguda e manutenção da remissão em pacientes com quadros leves e moderados de doença de Crohn<sup>1-3</sup>

**Entocort®**  
budesonida

Viver é sentir-se bem

Entocort® (budesonida), 3 mg, cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos. Indicações: tratamento da Doença de Crohn, afetando o íleo e/ou o cólon ascendente. Contraindicações: infecções locais ou sistêmicas de origem bacteriana, viral ou fúngica, hipersensibilidade à budesonida ou aos outros componentes da fórmula. Advertências e precauções: Deve-se ter cuidado em pacientes com infecções (incluindo tuberculose), hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, úlcera péptica, glaucoma ou catarata, ou naqueles em que a família tenha história de diabetes ou glaucoma ou com qualquer outra condição na qual os glicocorticosteroides possam ter efeitos indesejados. Quando pacientes são transferidos de tratamento com glicocorticosteroide sistêmico para Entocort®, pode haver supressão adrenocortical, assim, a monitorização da função adrenocortical pode ser considerada nestes pacientes e a dose de esteroide sistêmico deve ser reduzida cuidadosamente. Alguns pacientes sentem-se mal, de maneira inespecífica (ex.: dores musculares e nas articulações), durante a fase de retirada do glicocorticosteroide sistêmico; se, em raros casos, ocorrerem sintomas como cansaço, cefaleia, náuseas e vômitos, deve-se suspeitar de um efeito glicocorticosteroide geral insuficiente e pode ser necessário um aumento temporário da dose de glicocorticosteroide sistêmico. Os glicocorticosteroides podem reduzir a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao estresse; recomenda-se suplementação com um glicocorticosteroide sistêmico em situações em que o paciente sofrer uma cirurgia ou for exposto a alguma outra situação de estresse. A substituição do tratamento com glicocorticosteroide sistêmico por Entocort® algumas vezes reativa alergias que foram previamente controladas pelo fármaco sistêmico (ex.: rinite e eczema). Varicela e sarampo podem ter um desenvolvimento mais sério em pacientes sob tratamento com glicocorticosteroides; pacientes que não tiveram estas doenças devem tomar cuidados especiais para evitar exposição; caso isto ocorra, pode-se indicar terapia com imunoglobulina varicela zoster ou um pool de imunoglobulina intravenosa ou, se a varicela se desenvolver, pode-se considerar tratamento com um medicamento antiviral. A função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos glicocorticosteroides. A farmacocinética após a ingestão oral de budesonida foi afetada pela função hepática comprometida, como evidenciado pelo aumento da disponibilidade sistêmica; no entanto, a farmacocinética da budesonida administrada por via intravenosa é similar em pacientes cirróticos e em indivíduos saudáveis. Se for indicado tratamento com cetozoxazol, deve-se considerar a redução da dose de budesonida, caso ocorram efeitos colaterais típicos dos glicocorticosteroides sistêmicos. Deve-se evitar a ingestão regular de grapefruit ou de seu suco em conjunto com a administração de budesonida. Quando usado cronicamente, em doses excessivas, podem aparecer efeitos sistêmicos de glicocorticosteroides, tais como hipertirismo e supressão adrenal. Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A budesonida é excretada no leite materno, mas, com base nos dados da budesonida inalatória, espera-se que a exposição ao lactente seja baixa quando Entocort® é administrado em doses terapêuticas. Atenção: este medicamento contém açúcar (320 mg/cápsula), portanto, deve ser usado com cautela e a critério do médico em pacientes portadores de diabetes. Este medicamento pode causar doping. Interações medicamentosas: Foram relatados níveis plasmáticos elevados e efeitos aumentados dos corticosteroides em mulheres recebendo, concomitantemente, estrogênios ou contraceptivos orais. No entanto, um contraceptivo oral combinado de baixa dosagem que causou aumento superior ao dobro na concentração plasmática de prednisolona oral, não teve efeito significativo sobre a concentração plasmática de budesonida oral. Nas doses recomendadas, a cimetidina teve efeito discreto, mas clinicamente insignificante sobre a farmacocinética da budesonida administrada por via oral. Inibidores da CYP3A4 (ex. cetozoxazol e suco de grapefruit), podem aumentar a exposição sistêmica à budesonida. Reações adversas: características cushingóides, hipocalcemia, distúrbios do comportamento assim como nervosismo, insônia e alteração de humor, visão embaçada, palpitações, dispnéia, reações cutâneas (urticária, exantema), câmbrios musculares, distúrbios menstruais. Para maiores informações sobre reações incomuns, consultar a bula de Entocort®. Posologia: a dose diária recomendada na doença leve a moderada é de 9 mg, administrada uma vez ao dia, pela manhã ou 4,5 mg duas vezes ao dia (manhã e noite), por até 8 semanas. Subseqüentemente, para prolongar a remissão, recomenda-se uma dose de 6 mg, administrada uma vez ao dia, pela manhã. Em geral, o efeito completo é obtido dentro de 2 a 4 semanas. Para substituir a prednisolona em pacientes que desenvolveram dependência aos esteroides, a dose recomendada é de 6 mg, administrada uma vez ao dia pela manhã. Quando o tratamento é iniciado, a dose de prednisolona deve ser ajustada. Para a prevenção de recorrência após cirurgia em pacientes com doença ativa, a dose recomendada é 6 mg, administrada uma vez ao dia pela manhã. Não foram observados benefícios em pacientes pós-cirúrgicos com Doença de Crohn obstrutiva fibroestenótica. O tratamento deve ser diminuído gradualmente antes da suspensão do tratamento. Verificar a bula de Entocort® sobre a necessidade de ajuste de dose/populações especiais. MS – 1.1618.0097. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Agosto/2018.

**Contraindicações:** hipersensibilidade à budesonida ou aos outros componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** Foram relatados níveis plasmáticos elevados e efeitos aumentados dos corticosteroides em mulheres recebendo, concomitantemente, estrogênios ou contraceptivos orais.

1. Entocort: budesonida. Bula do medicamento, Biolab Sanus Farmacêutica, 2018 2. World Gastroenterology Organization (WGO). Doença Inflamatória Intestinal. Practice Guidelines, 2015 3. Dignass A, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohn's Colitis, 2010 4. Rutgeerts P, et al. A Comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. The new england journal of medicine, 1994, 5. Kumar V et al. IJPRS 2012; 2(4): 9-15.

Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante solicitação.

SAC 0800 724 65 22

www.biolabfarma.com.br

Rua Olimpíadas, 242 • 3º andar • 04551 000 • São Paulo SP • Tel.: 55 11 3573 6000

**biolab**  
FARMACÉUTICA

# Diretoria das Sociedades

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED)



Diretoria Biênio 2017-2018: Presidente: Flávio Hayato Ejima • Vice-Presidente: Jairo Silva Alves • 1º Secretário: Afonso Celso da Silva Paredes • 2º Secretário: Ricardo Rangel de Paula Pessoa • 1º Tesoureiro: Thiago Festa Secchi • 2º Tesoureiro: Eduardo Nobuyuki Usuy Júnior • Presidente Eleito 2019-2020: Jairo Silva Alves • Sede: Rua Peixoto Gomide, 515 – conjunto 44 – CEP 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 2017-2018: Presidente: Flávio Antônio Quilici • Vice-Presidente: Roberto Magalhães Melo Filho • Secretário Geral: Eli Kahan Foigel • 1º Secretário: José de Laurentys Medeiros Júnior • Diretor Financeiro: Justiniano Barbosa Vavas • 1º Tesoureiro: Fernando Cordeiro • Coordenador do FAPEGE: Julio Maria Fonseca Chebli • Presidente Eleito 2019-2020: Schlioma Zaterka • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2391, 10º andar – cj. 102 – CEP 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 2018-2019: Presidente: Paulo Lisboa Bittencourt • 1º Vice – Presidente: Francisco José Dutra Souto • Secretário Geral: Hugo Cheinquer • 1º Tesoureiro: Rodrigo Sebba Aires. • 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 2017-2018: Presidente: Nicolau Gregori Czezczko • Vice-Presidente: Luiz Augusto Carneiro de Albuquerque • Secretário Geral: Carlos Eduardo Jacob • Secretário Adjunto: Orlando Jorge Martins Torres • Tesoureiro Geral: Paulo Herman • Tesoureiro Adjunto: Marco Aurelio Santo • Sede: Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 278 – 6º andar – salas 10 e 11 • CEP 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 2017-2018: Presidente: Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho • Vice-Presidente: Gerson Ricardo de Souza Domingues • Secretário Geral: Ricardo Guilherme Viebig • 1ª Secretária: Lúcia Câmara Castro de Oliveira • 1º Tesoureiro: Décio Chinzon • 2º Tesoureiro: Laércio Tenório Ribeiro • Diretor Científico: Joffre Rezende Filho • Vice-Diretor Científico: Roberto Oliveira Dantas • Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391, Conj. 102, Jardim Paulistano – CEP 01452-000 – São Paulo, SP – Tel: (11) 3518-9117 – e-mail: sbmd@sbmd.org.br – site: www.sbmd.org.br

**Vonau®** Flash  
ondansetrona cloridrato

Os sintomas  
da SII-D vão ficar  
no passado<sup>1-5</sup>



**Vonau Flash®** (cloridrato de ondansetrona), 4 mg e 8 mg, comprimido de desintegração oral. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS DE IDADE. Indicações: prevenção e tratamento de náuseas e vômitos em geral. Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Crianças abaixo de 2 anos. Advertências e precauções: Não deve ser usado em substituição a aspiração nasogástrica. Fenilcetonúricos e lactantes devem utilizar com cautela. Mulheres grávidas não devem utilizar sem orientação médica. Em pacientes com insuficiência hepática grave, não se recomenda exceder a dose diária 8 mg. Interações medicamentosas: indutores ou inibidores das enzimas do sistema citocromo P450. Reações adversas: cefaleia, constipação, fadiga, diarreia, exantema cutâneo. Para maiores informações sobre reações incomuns, consultar a bula de Vonau Flash®. Posologia: Uso adulto: 16 mg de ondansetrona (2 comprimidos de 8 mg). Uso pediátrico: Para pacientes maiores de 11 anos, recomenda-se a dose de 4 a 8 mg de ondansetrona (1 a 2 comprimidos de 4 mg). Para crianças de 2 a 11 anos: recomenda-se a dose de 4 mg de ondansetrona (1 comprimido de 4 mg). Verificar a bula de Vonau Flash® sobre a necessidade de ajuste de dose/populações especiais. Registro MS – 1.0974.0194. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou Serviço de Atendimento ao Cliente Biolab - SAC 0800-724-6522 – e-mail: faleconosco@biolabfarma.com.br.

**Contraindicações:** pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Crianças abaixo de 2 anos.

**Interações medicamentosas:** indutores ou inibidores das enzimas do sistema citocromo P450.

Referências bibliográficas:

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61.
2. Ye JH. Ondansetron: A Selective 5-HT<sub>3</sub> Receptor Antagonist and Its Applications in CNS-Related Disorders. *CNS Drug Rev*. 2001 Summer;7(2):199-213.
3. Garsed K, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. 2014 Oct;63(10):1617-25.
4. Corsetti M, Whorwell P. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;10(7):807-15.
5. Goldberg PA, et al. Modication of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5-HT<sub>3</sub> antagonism (ondansetron). *Digestion*. 1996 Nov-Dec;57(6):478-83.

SAC 0800 724 65 22

www.biolabfarma.com.br

Material científico destinado exclusivamente a profissionais da saúde  
habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

Rua Olímpadas, 242 • 3º andar • 04551 000 • São Paulo SP • Tel.: 55 11 3573 6000

**biolab**  
FARMACÉUTICA

# 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: comunicacao@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 percebem 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

Depesquisa 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 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/Resoluções/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](http://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 ([comunicacao@fbg.org.br](mailto:comunicacao@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

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: comunicacao@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. 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. 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.

# Latolise

Preparação enzimática à base de lactase (*Aspergillus oryzae*).



Eficácia e  
segurança na  
intolerância  
à lactose<sup>1-5</sup>

👉 Dietas restritivas são estressantes e caras para os pacientes, além de poder levar à subnutrição.<sup>6</sup>

👉 A subnutrição pode levar à perda de produtividade, piora da condição física, déficits de cognição e aprendizado.<sup>6</sup>

Apresentação:

Caixa com 30 comprimidos dispersíveis - 10.000 FCC ALU

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Fernandes TF. Intolerância a lactose. RBM. 2015;72(6):267-70. 2. Pray SW. Lactose Intolerance: The Norm Among the World's Peoples. American Journal of Pharmaceutical Education. 2000;64:205-7. 3. Cunha MET, et al. Intolerância à Lactose e Alternativas Tecnológicas. Cienc. Biol. Saúde. 2008;10(2):83-8. 4. Rao DR. Oral supplements to improve lactose digestion and tolerance. Food Sci Technol Int. 1997;3:87-92. 5. Bayless TM, et al. Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19(5):23. 6. Deng Y, et al. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. Nutrients. 2015;7(9):8020-35. Material Técnico-científico destinado exclusivamente ao profissional de saúde. Proibida a reprodução total e/ou parcial e a distribuição a outros públicos. FEV/2017. Latolise: alimento isento de registro conforme RDC 27/2010. MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE.

**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](http://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 an 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 in charge of receiving letters from the readers will receive 20 printed copies of the article and the corresponding pdf file.

## 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;
  - 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 [comunicacao@fbg.org.br](mailto:comunicacao@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. ■

# Trinida

NITAZOXANIDA

Nenhum parasita escapa de um amplo espectro de ação.<sup>1</sup>

15%

Mais acessível que o referênciá<sup>2</sup>



**Apresentação:**  
caixa com 6 comprimidos revestidos

**Posologia:**  
1 comprimido de 12/12 horas por 3 dias<sup>3</sup>



Os parasitas intestinais são causa de uma imensa **preocupação de saúde pública no mundo.**<sup>4</sup>



**A má absorção, a diarreia, a perda de sangue e a incapacidade laboral são sintomas causados pelas parasitoses, um importante problema social e de saúde.**<sup>5</sup>



**A amebíase, a ascaridíase, a ancilostomíase e a tricuriíase estão entre as 10 parasitoses mais comuns.**<sup>6</sup>

**CONTRAINDICAÇÃO:** diabetes, doenças hepáticas ou doença renal. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** deve-se ter cautela no caso de coadministração com outros fármacos com elevada taxa de ligação proteica.

TRINIDA – nitazoxanida 500mg. Comprimido Revestido. MS 1.7817.0840. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS. INDICAÇÕES: gastroenterites virais provocadas por rotavírus e norovírus; helmintíases provocadas por nematódeos, cestódeos e trematódeos, como: Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Trichuris trichiura, Taenia sp e Hymenolepis nana; amebíase, para tratamento da diarreia por amebíase intestinal aguda ou disenteria amebiana causada pelo complexo Entamoeba histolytica/díspar; giardíase, para tratamento da diarreia causada por Giardia lamblia ou Giardia intestinalis; criptosporidíase, para tratamento da diarreia causada por Cryptosporidium parvum; blastocistose, balantidíase e isosporíase, causadas, respectivamente, por Blastocystis hominis, Balantidium coli e Isospora belli. CONTRAINDICAÇÕES: diabetes, doenças hepáticas ou doença renal; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: instruir o paciente quanto às medidas de higiene recomendadas para combater as parasitoses. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: deve-se ter cautela no caso de coadministração com outros fármacos com elevada taxa de ligação proteica, como os anticoagulantes cumarínicos (por ex., varfarina) e o anticonvulsivante fenitoína. REAÇÕES ADVERSAS: Reações comuns (>1/100 e <1/10): dor abdominal do tipo cólica, diarreia, náusea, vômito e dor de cabeça. POSOLOGIA: Gastroenterites virais causadas por rotavírus e norovírus; Helmintíases, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose; Criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão: um comprimido (500mg), duas vezes por dia (a cada 12 horas), 3 dias consecutivos. Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for superior a 50 células/mm<sup>3</sup>: um ou dois comprimidos (500mg a 1000mg), duas vezes por dia (a cada 12 horas), 14 dias consecutivos. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MB01/17. Referências bibliográficas: 1. Hemphill A, et al. Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections. Expert Opin Pharmacother. 2006;7(7):953-64. 2. Revista ABC - Janeiro 2018. 3. Bula do produto. 4. Savioli L, et al. Intestinal parasitic infections: a soluble public health problem. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992;86(4):353-4. 5. Prevention and control of intestinal parasitic infections, WHO, 1987; Technical report series 749; ISBN: 0512-03054. 6. Warren KS, Mahmoud AAF; Tropical and geographical medicine. New York, McGraw-Hill Book company, 1984. Janeiro/2018.

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR  
0800 97 99 900

Mantecorp  
Farmasa

Material destinado exclusivamente ao profissional de saúde.



**Para seu market share dar maior resultado, anuncie para quem prescreve seu produto de verdade.**

## POR QUE ANUNCIAR NA GED?

É o **veículo oficial** de todas as Sociedades envolvidas com Gastroenterologia, Hepatologia, Endoscopia, Cirurgia e Motilidade Digestiva.

**Há mais de 35 anos**

A única do mercado que reúne cinco Sociedades Médicas e atinge os **principais prescritores: os especialistas com cadastro atualizado mensalmente.**

Publicação científica **indexada** em bases de dados como a LILACS, SCOPUS, EMBASE/EXCERPTA MÉDICA, LATINDEX e ADSAÚDE.

**EXCLUSIVO:**  
A GED pode publicar **suplementos** com monotemas e **encartes** especiais sobre temas específicos.

## A REVISTA GED É UM ÓRGÃO OFICIAL DA:



## RESERVE SEU ESPAÇO,



**Tiragem:  
8.350 exemplares**

**REVISTA  
IMPRESSA**



**REVISTA  
DIGITAL**



**PARA MAIS INFORMAÇÕES CONTATE-NOS!**

**COMERCIALIZAÇÃO**

**(11) 2649-9886 ou (11) 4858-2392**  
comercial@limay.com.br  
www.limay.com.br

## Avaliação da anemia por deficiência de ferro e anemia da doença crônica em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal

### Evaluation of iron deficiency anemia and chronic disease anemia in patients with inflammatory bowel disease

JOÃO PAULO CÂNDIDO BARBOSA<sup>1</sup>, CARLA CRISTINA MAIA DE LIMA LOBO<sup>2</sup>, LETÍCIA NACLE ESTEFAN SOBRAL<sup>2</sup>, SILVIA ROMERO PINHEIRO<sup>3</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo principal do estudo foi avaliar a prevalência de anemia por deficiência de ferro e da doença crônica nos pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). Os objetivos secundários foram traçar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de DII com anemia, e identificar a prevalência de anemia grave na população de DII internado e em uso de imunobiológico.

**Método:** Estudo transversal, retrospectivo e descritivo realizado em indivíduos adultos que internaram na enfermaria de gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza, entre os anos de 2012 e 2016, com diagnóstico de DII e anemia, ou que estavam incluídos no cadastro da farmácia por uso de imunobiológicos para o tratamento de DII e que tiveram o diagnóstico de anemia em algum momento do acompanhamento no nosso Serviço. Foram coletados os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e endoscópicos, utilizando-se informações do prontuário.

**Resultados:** Encontrou-se, no presente estudo, uma prevalência de 63% de anemia, sendo que 36 (39,5%) pacientes apresentaram anemia grave. Observamos um predomínio de anemia por deficiência de ferro (60%) na população estudada. **Conclusão:** Concluímos que houve uma alta prevalência de anemia grave na população do estudo, e a anemia por deficiência de ferro foi a forma mais comum de anemia apresentada.

**Unitermos:** Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Anemia.

#### SUMMARY

**Objective:** The main objective of the study was to evaluate the prevalence of iron deficiency anemia and chronic disease in patients with inflammatory bowel disease (IBD). The secondary objectives were to outline the clinical and epidemiological profile of patients with IBD with anemia and to identify the prevalence of severe anemia in the IBD population hospitalized and using immunobiology.

**Method:** A cross-sectional, retrospective and descriptive study carried out on adult subjects hospitalized in the gastroenterology ward of the Fortaleza General Hospital from 2012 to 2016 with diagnosis of IBD and anemia or who were included in the pharmacy registry for the use of immunobiologicals for the treatment of IBD and who had the diagnosis of anemia at some point during the follow-up at our service. Epidemiological, clinical, laboratory and endoscopic data were collected using medical records.

**Results:** A prevalence of 63% of anemia was found in the present study, and 36 (39.5%) patients presented severe anemia. We observed a predominance of iron deficiency anemia (60%) in the study population. **Conclusion:** We conclude that there was a high prevalence of severe anemia in the study population and iron deficiency anemia was the most common form of anemia.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Anemia.

1. Especialista em Gastroenterologia pelo Hospital Geral de Fortaleza - CE. 2. Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Unichristus - CE. 3. Preceptora da Residência de Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza - CE. **Endereço para correspondente:** João Paulo Cândido Barbosa. Rua Professora Aldaci Barbosa, 466 - Cambéa - Fortaleza, Ceará. CEP: 60822-260 /e-mail: jpaulo\_barbosa@hotmail.com. **Recebido em:** 10/04/2018. **Aprovado em:** 10/05/2018.

## INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma desordem clínica caracterizada por inflamação crônica do trato gastrointestinal (TGI), com períodos de agudização muitas vezes alternados com período de melhora e que diminuem a qualidade de vida dos pacientes. A etiologia é desconhecida e acomete o trato gastrointestinal de forma variável. Acredita-se que a DII pode resultar da interação de fatores como a susceptibilidade genética, ambiental, o microbioma intestinal e a resposta autoimune.<sup>1</sup> A doença pode acometer indivíduos de ambos os sexos em qualquer faixa etária, mas incide predominantemente entre os 20 e 40 anos de idade, englobando duas formas de apresentação que podem ser divididas em Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU).<sup>1,2</sup>

Anemia é uma complicação comum na DII. A causa da anemia em pacientes com DII pode ser resultado de perda sanguínea crônica intestinal devido à inflamação e erosões na mucosa do TGI, redução da absorção de ferro consequente à síndrome do intestino curto, redução do apetite em períodos de atividade de doença e diminuição da capacidade de absorção de ferro pelos enterócitos. Em pacientes com atividade de doença, ocorre a supressão da eritropoiese e disfunção no transporte do ferro, contribuindo para o desenvolvimento da anemia.

Outra causa comum nesses pacientes é a presença de anemia por deficiência de ferro associada à anemia da doença crônica, sendo definida como anemia mista. Outras causas mais raras de anemia em pacientes com DII incluem a deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, efeitos tóxicos de medicamentos e outras.

A anemia por deficiência de ferro é a mais prevalente nos pacientes com DII. A presença de anemia apresenta importante impacto na qualidade de vida. Os sinais e sintomas clínicos são variados como cefaleia, tontura, vertigem, anorexia, perda de peso, náuseas, adinamia e redução da capacidade cognitiva.

Portanto, a identificação precoce e a correção da causa de base são fundamentais no acompanhamento destes pacientes pela equipe médica e multiprofissional.<sup>3-7</sup>

O objetivo principal do estudo foi avaliar a prevalência de anemia por deficiência de ferro e da doença crônica nos pacientes com DII. Os objetivos secundários foram traçar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de DII com anemia, e identificar a prevalência de anemia grave na população de DII internada e em uso de imunobiológico.

## METODOLOGIA

Tratou-se de estudo transversal, retrospectivo e descritivo. Foram utilizados, como critérios de inclusão, todos os indivíduos adultos com idade mínima de 16 anos, independentemente do sexo, internados na enfermaria de gastroenterologia do Hospital Geral

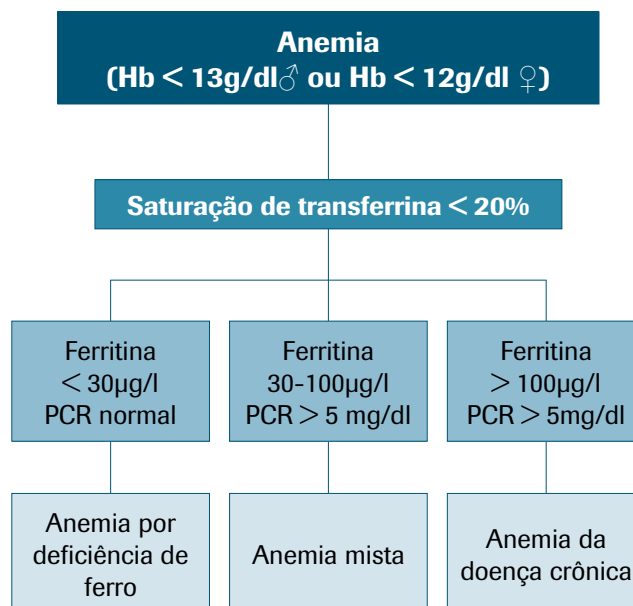
de Fortaleza, entre os anos de 2012 a 2016, sendo identificados através dos registros de alta hospitalar, com diagnóstico de DII e anemia, ou pacientes que estavam incluídos no cadastro digital da farmácia por uso de imunobiológicos para o tratamento de DII e que tiveram o diagnóstico de anemia em algum momento do acompanhamento no nosso Serviço.

Foram excluídos do estudo os pacientes portadores de quaisquer das seguintes condições: hepatopatia pré-existente, insuficiência renal, doença pulmonar clinicamente significativa, infecção sistêmica, gravidez, história atual de qualquer tipo de malignidade (exceto cutânea), gastrectomia prévia e outras formas de anemia, não sendo anemias por deficiência de ferro, de doença crônica ou mista.

Os dados foram coletados, utilizando-se informações do prontuário. Foram adotados como níveis anormais de hemoglobina quando os valores da hemoglobina estiveram inferiores a 13 g/dl no sexo masculino e 12g/dl no sexo feminino, seguindo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Anemia foi considerada como grave quando os níveis da hemoglobina estavam abaixo de 10g/dl em ambos os sexos.

Baseado no consenso da European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), a anemia por deficiência de ferro foi definida na presença de diminuição dos níveis séricos de ferritina (<30µg/l), índice de saturação da transferrina (<20%) e proteína c reativa normal (<5mg/dl); a anemia da doença crônica foi definida na presença de diminuição do índice de saturação da transferrina (<20%), aumento da ferritina (>100µg/l) e proteína c reativa elevada (>5mg/dl), e a anemia mista (anemia por deficiência de ferro + anemia da doença crônica) foi definida na presença de diminuição do índice de saturação da transferrina (<20%), ferritina entre 30 e 100µg/l e proteína c reativa elevada (>5mg/dl)<sup>7</sup> (figura 1).

**Figura 1. Classificação da anemia.**





Foram identificados os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e endoscópicos dos pacientes baseado na classificação de Montreal.<sup>8</sup> A presença de anemia foi considerada em qualquer período do acompanhamento, sendo os dados clínicos, laboratoriais ou endoscópicos de inflamação intestinal avaliados no momento do diagnóstico da anemia ou no retorno ambulatorial com período máximo de até 3 meses.

Este estudo foi realizado respeitando as diretrizes e normas reguladoras de pesquisa que envolve seres humanos, a fim de garantir os preceitos éticos, conforme preconizado na resolução 196/96. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Fortaleza, CE, sob o parecer 1855021.

Foi realizada uma análise estatística descritiva e os dados foram apresentados como frequência e percentual. Os dados foram avaliados pelo programa SPSS Statistics 21.0.

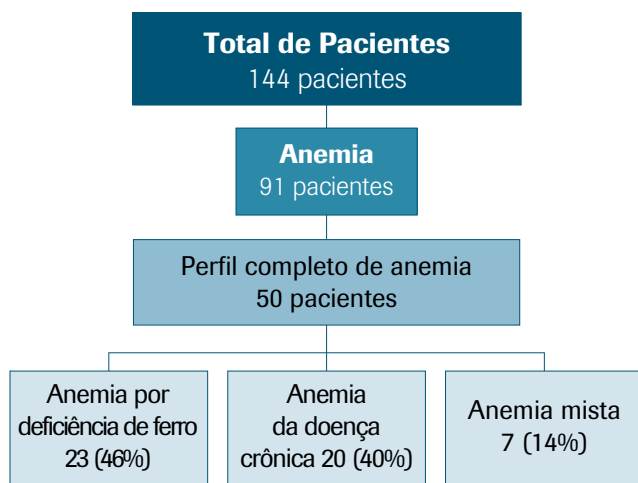
## RESULTADOS

Foram avaliados 144 pacientes portadores de DII, sendo identificados 91 (63%) pacientes com diagnóstico de anemia e que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Da população em estudo, 40 (44%) eram do sexo masculino e 51 (56%) do sexo feminino, com média de idade de  $47,2 \pm 15$  anos. A média de hemoglobina foi de  $10,1 \pm 1,8$  mg/dl, sendo que 36 (39,5%) pacientes apresentaram anemia grave (tabela 1).

Entre esses pacientes, 54 (59,3%) eram portadores de DC e 37 (40,7%) de RCU. Apenas 50 pacientes preencheram os critérios para o estudo completo do perfil da anemia, sendo 34 portadores de DC e 16 de RCU, sendo então os outros 41 pacientes excluídos dessa análise (figura 2).

Observamos que anemia por deficiência de ferro esteve presente em 23 (46%) pacientes, anemia da doença crônica em 20 (40%) e anemia mista em 7 (14%) (figura 2).

**Figura 2. Perfil da anemia.**



**Tabela 1. Característica clínica e valores laboratoriais.**

Valores	DII (91)	DC (54)	RCU (37)
Sexo M/F	40 / 51	24 / 30	16 / 21
Idade (média)	$47,2 \pm 15,0$	$45 \pm 13,1$	$50,4 \pm 17,1$
Hemoglobina (média)	$10,1 \pm 1,8$	$10,0 \pm 1,6$	$10,2 \pm 2,0$
Hemoglobina (mediana)	10,5	10,2	10,9
Anemia grave	36 (39,5%)	26 (48,1%)	10 (27%)
Apresentação da DC			
Ileal (L1)		14 (26%)	
Colônica (L2)		14 (26%)	
Ileocolônica (L3)		24 (44,4%)	
TGI superior (L4)		2 (3,6%)	
Comportamento da DC			
Inflamatória (B1)		9 (16,6%)	
Estenosante (B2)		31 (57,4%)	
Penetrante (B3)		29 (53,7%)	
Região perianal		9 (16,6%)	
Apresentação da RCU			
Proctite (E1)			7 (18,9%)
Colite esquerda (E2)			14 (37,8%)
Colite extensa (E3)			16 (43,3%)

No grupo de pacientes com RCU (37 pacientes), em relação à forma de apresentação da doença, foi observada a presença de 7 (18,9%) pacientes com proctite (E1), 14 (37,8%) com colite esquerda (E2) e 16 (43,3%) com colite extensa (E3) (tabela 1).

Avaliando o grupo de pacientes com DC (54 pacientes), em relação à apresentação da doença, observamos que 14 (26%) tinham a forma ileal (L1), 14 (26%) colônica (L2), 24 (44,4%) ileocolônica (L3) e 2 (3,6%) acometimento do trato gastrointestinal superior (L4). Em relação ao comportamento, notamos que 9 (16,6%) eram inflamatória (B1), 31 (57,4%) estenosante (B2), 29 (53,7%) penetrante (B3). O acometimento da região perianal foi evidenciado em 9 (16,6%) pacientes do estudo (tabela 1).

## DISCUSSÃO

Anemia representa uma condição sistêmica comum em paciente com DII. Os dados de prevalência da anemia nesse grupo de pacientes variam entre 6 e 74% dependendo dos valores de referência utilizados e da população em estudo (ex: internado *versus* hospitalizados ou DC *versus* RCU).<sup>9,10</sup>

No nosso estudo, houve uma prevalência de 63% de pacientes com anemia, sendo que 39,5% desses apresentavam anemia grave. Uma revisão sistemática realizada em 2008 por Gisbert e colaboradores mostrou uma prevalência de anemia acima de 68% em pacien-

tes internados e 17% em pacientes ambulatoriais com DII, dados esses que reforçam o perfil de gravidade dos pacientes internados em ambiente hospitalar.<sup>13</sup>

Em relação à prevalência de anemia grave em pacientes com DII, um estudo multicêntrico realizado na Itália por Testa e colaboradores, com 965 pacientes em acompanhamento ambulatorial ou internados, relataram uma prevalência de 12%. Em outro estudo, Atug e colaboradores avaliaram 941 pacientes em acompanhamento ambulatorial ou internados com prevalência de 6,4% de anemia grave.<sup>4,5</sup>

No nosso estudo, observamos uma prevalência maior de pacientes com o diagnóstico de anemia grave comparado com os estudos presentes na literatura devido ao fato da população do estudo ter sido com pacientes que apresentavam um perfil mais grave de doença, internados e usuários de imunobiológicos.

Entre os pacientes identificados com anemia com estudo completo dos parâmetros de classificação, podemos identificar uma prevalência de anemia por deficiência de ferro de 46% e 60% quando incluímos os pacientes com anemia mista, sendo a forma mais comum de anemia no nosso estudo.

Avaliando pacientes com DII internados ou em acompanhamento ambulatorial, uma revisão sistemática realizada em 2008 mostrou uma prevalência de 45% de anemia por deficiência de ferro, dado semelhante ao encontrado no nosso estudo.<sup>12</sup>

Filmann e colaboradores em sua revisão sistemática mostraram uma prevalência de 57% de anemia por deficiência de ferro. Dados semelhantes foram mostrados por Testa e colaboradores e Atug e colaboradores, que encontraram uma prevalência de 53,7% e 59,7% de anemia por deficiência de ferro, respectivamente.<sup>3-5</sup>

Avaliando o grupo de pacientes com anemia, nos pacientes com DC houve uma maior prevalência da forma ileocolônica (44,4%) com comportamento estenosante (57,4%) e penetrante (53,7%). No grupo de pacientes com RCU, houve uma maior prevalência da colite extensa (43,3%).

No trabalho publicado por Testa e colaboradores foi evidenciado uma maior prevalência de anemia em pacientes com a forma ileocolônica no grupo de DC e colite extensa no grupo de RCU<sup>5</sup>, ressaltando que essas formas de apresentação foram as mais prevalentes no nosso estudo.

No Brasil, os dados epidemiológicos relacionados à prevalência e o perfil clínico de anemia em pacientes com DII são escassos. Portanto, ressaltamos a importância de estudos de prevalência em nosso meio para que nos auxiliem na identificação precoce e a correção da causa de base no acompanhamento destes pacientes.

## CONCLUSÃO

A população estudada caracterizou-se por uma prevalência elevada de anemia, sendo anemia por deficiência de ferro a forma mais comum apresentada. Destacamos no nosso estudo a alta prevalência de pacientes com anemia grave. A forma ileocolônica no grupo de DC e colite extensa no grupo de RCU foram as mais prevalentes na população do estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2066-78.
2. Azevedo MFCD, Carlos ADS, Milani LR, Oba J, Damião, AOMC. Doença inflamatória intestinal. *RBM rev. bras. Med*. 2014; 71: 46-58.
3. Filmann N, Dipl M, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014; 20: 936-945.
4. Atug O, Kani HT, Banzragch M, İmeryüz N, Akin H. Incidence rate of anemia in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 143-8.
5. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48: 267-270.
6. Kaitha, S., Bashir, M., Ali, T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2015; 6(3), 62.
7. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015:1-12.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
9. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1507-1523.
10. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: 44S-49S.
11. Gisbert JP, Gomollón F. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4659-4665.
12. De la Morena F, Gisbert JP. [Anemia and inflammatory bowel disease] *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 285-293.

## Há um escore preditor não-endoscópico para varizes esofágicas em pacientes cirróticos?

Is there a non-endoscopic predictor for esophageal varices in patients with cirrhosis?

NILVA FERRAZ<sup>1</sup>, TALITA VIEIRA VOLPATO<sup>1</sup>, JEAN RODRIGO TAFAREL<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A mortalidade por hemorragia digestiva alta varicosa (HDAv), em pacientes com cirrose hepática, varia entre 15% e 30% nas primeiras 6 semanas, fazendo com que o diagnóstico da presença de varizes de esôfago (VE) nesta população seja uma prioridade desde a 1ª consulta ambulatorial. No entanto, o acesso à endoscopia digestiva alta (EDA) nem sempre é rápido e fácil no Brasil, tomando a detecção das VE um processo angustiante. **Objetivo:** Determinar se preditores não-endoscópicos correlacionam-se com a presença de VE de qualquer calibre (VEQC) ou com VE com necessidade de terapia profilática (VENTP), definidas como aquelas com médio ou grosso calibre à endoscopia. **Métodos:** Coorte observacional retrospectivo com avaliação de dados de prontuários médicos do Ambulatório de Hepatologia do Hospital do Idoso Zilda Arns (Curitiba, Brasil). Todos os pacientes estudados realizaram EDA e seus dados foram correlacionados com a classificação Child-Turcotte-Pugh (CTP), escore Model for End-stage Liver Disease (MELD), relação aspartato aminotransferase (AST)/plaquetas (APRI), FIB-4, Lok Índice, relação AST/alanina aminotransferase (ALT) e contagem de plaquetas. **Resultados:** 51 pacientes com cirrose hepática foram estudados (39 homens; média etária: 57 anos; 29 com cirrose hepática alcoólica). 39 pacientes (76,47%) apresentaram VEQC, destes 53,85% (21) possuíam VENTP. Os preditores independentes da presença de VEQC foram: APRI maior que 0,66 ( $p=0,04$ ), FIB-4 maior que 3,3 ( $p=0,02$ ) e contagem de plaquetas inferior a  $126.000/\text{mm}^3$  ( $p=0,02$ ). Apenas trombocitopenia ( $p=0,04$ ) foi encontrada como fator independentemente associado à VENTP. Contagem de plaquetas inferior a  $126.000/\text{mm}^3$  teve sensibilidade de 60%, especificidade de 71,4% e AUROC de 0,64 para a presença de VENTP. **Conclusão:** Plaquetopenia correlacionou-se tanto com a presença de VEQC quanto com VENTP. No entanto, não se pode eximir os pacientes da realização da EDA para pesquisa de VE, visto que os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia, apesar de significativos, não são elevados.

**Unitermos:** Varizes de Esôfago, Preditores Não-Endoscópicos, Plaquetas.

### SUMMARY

**Introduction:** Esophageal variceal bleeding is a fatal complication with mortality rates ranging from 15 to 30% in the first six weeks after the episode, making the diagnosis of esophageal varices (EV) mandatory in cirrhotic patients since their first evaluation. Nevertheless, the access to upper gastrointestinal endoscopy (UGE) is not easy in Brazil, making EV diagnosis an stressful process. **Objective:** To determine if non-endoscopic predictors correlate with the presence of EV of any size or with varices which need prophylactic therapy (NPT). **Methods:** Observational retrospective cohort study in medical records of the Hepatology Unit of the Hospital do Idoso Zilda Arns. The presence of EV (any size) and EV with NPT (medium or large size EV) with the Child-Turcotte-Pugh (CTP) classification, Model for End-stage Liver Disease (MELD) score, aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI), FIB-4, Lok Index, AST/alanine aminotransferase (ALT) ratio and platelet count. **Results:** Fifty one patients with hepatic cirrhosis were studied (39 men; average age: 57 years; 29 with alcoholic hepatic cirrhosis). Thirty-nine patients (76,47%) presented EV, of these 53.85% (21) had EV with NPT. The independent predictors of the presence of EV were: APRI greater than 0,66 ( $p=0,04$ ), FIB-4 greater than 3,3 ( $p=0,02$ ) and platelet count less than  $126.000/\text{mm}^3$  ( $p=0,02$ ). Only thrombocytopenia ( $p=0,04$ ) was found as an independent factor associated with EV with NPT. Platelet count less than  $126.000/\text{mm}^3$  had sensitivity of 60.0%, specificity of 71.4% and AUROC of 0,64 for the presence of varices with NPT. **Conclusion:** Thrombocytopenia correlated with the presence of EV and with EV with NPT. However, UGE is still necessary for screening of EV, because sensitivity, specificity and accuracy values, despite significant, are still low.

**Keywords:** Esophageal Varices, Non-Endoscopic Predictors, Platelets.

1. Estudantes do 6º ano do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2. Professor Adjunto de Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e Doutor em Ciências da Saúde pela UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. **Endereço para correspondência:** Jean Rodrigo Tafarel - PUCPR - Rua Imaculada Conceição, 1155, CEP 80215-901 - Curitiba - Paraná - Brasil/ **e-mail:** jeantafarel@hotmail.com **Recebido em:** 12/06/2018. **Aprovado em:** 30/06/2018.

## INTRODUÇÃO

As varizes esofágicas (VE) formam-se como resultado das alterações hemodinâmicas existentes na hipertensão portal<sup>1,2</sup>. Esta pode ser encontrada nos pacientes com cirrose hepática e resulta de componentes mecânicos (como a própria fibrogênese hepática) e dinâmicos (como as modificações na secreção de óxido nítrico local, vasoconstrição intra-hepática e vasodilatação do sistema esplâncnico)<sup>1,2</sup>.

A detecção da presença de VE nos pacientes com cirrose hepática é importante, pois hemorragia digestiva alta varicosa (HDAv) é uma complicação fatal que agrega mortalidade entre 15% e 30% nas primeiras 6 semanas após o evento hemorrágico<sup>1,3,4,5</sup>. No entanto, a presença de VE na cirrose é variável. Enquanto aproximadamente 85% dos pacientes cirróticos classificados como Child-Turcotte-Pugh (CTP) classe C apresentam VE, apenas 45% dos cirróticos CTP classe A serão diagnosticados com as mesmas na endoscopia digestiva alta (EDA)<sup>6</sup>.

Outro ponto de destaque é a chance de HDAv, pois a mesma é variável de acordo com o calibre da VE<sup>1,3,4,5</sup>. A incidência anual de HDAv é de 5% para varizes de fino calibre e entre 15% e 20% para as de grosso calibre, ambas com mortalidade estimada em 20 a 25% já na primeira semana<sup>1,3,4,5</sup>. Outros fatores relacionados ao aumento do risco de hemorragia são cirrose descompensada (CTP classe B ou C), consumo contínuo de bebidas alcoólicas e presença de sinais vermelhos na parede da variz na EDA<sup>1,2</sup>.

Até o ano de 2015 era recomendado que todo paciente com cirrose hepática fosse submetido a uma EDA diagnóstica para rastreamento da presença de VE. Esta recomendação foi modificada após a publicação do Consenso de Baveno VI, o qual permitiu que cirróticos com elastografia hepática com menos de 20kPa e contagem de plaquetas superior a 150.000/mm<sup>3</sup> pudessem aguardar a mudança destes padrões antes de realizar sua primeira EDA<sup>7</sup>. No entanto, como a realização rotineira de elastografia hepática não é uma realidade no Brasil, a solicitação rotineira de EDA para avaliação da presença de VE ainda é a conduta adotada em muitos centros de atendimento.

Já a vigilância endoscópica é recomendada que seja feita conforme a compensação da cirrose e a presença e tamanho das varizes na primeira EDA<sup>7,8</sup>. Em pacientes com cirrose compensada que não apresentam VE na EDA inicial, mas que possuam lesão hepática contínua (por ex., presença de alcoolismo e carência de resposta virológica sustentada na hepatite C crônica), recomenda-se a repetição da EDA a cada 2 anos<sup>7</sup>.

Entretanto, se esses pacientes apresentarem varizes de fino calibre na triagem endoscópica, os intervalos devem ser anuais<sup>7</sup>. Em relação aos custos, se considerarmos que a grande maioria dos pacientes necessitará da triagem endoscópica para VE, os mesmos serão elevados, além de expormos os pacientes ao desconforto e aos riscos de um procedimento invasivo<sup>9,10</sup>. Assim, o estudo de preditores não-endoscópicos

da presença de VE torna-se interessante, pois permite a seleção de grupos de pacientes que necessitam de intervenção imediata devido ao alto risco de sangramento e de casos em que a EDA poderia ser postergada, em um primeiro momento, devido à baixa probabilidade da presença de VE<sup>3,11</sup>.

Entre os preditores não-endoscópicos relacionados com a presença e calibre de VE avaliados por recentes estudos, estão contagem de plaquetas, diâmetro do baço, diâmetro de veia porta, classificação CTP, escore MELD (Model for End-stage Liver Disease), índice contagem de plaquetas/diâmetro do baço, APRI (índice da relação aspartato aminotransferase - AST e plaquetas), elastografia hepática transitória, FIB-4 (*fibrosis* - 4), Lok Índex e Índice Forns<sup>3,4,8,11-16</sup>. No entanto, os estudos realizados em pacientes com cirrose obtiveram resultados diferentes. Isso pode ser devido a diferenças na seleção de população ou à proporção de diferentes etiologias da cirrose<sup>12</sup>. Deste modo, até o momento, não há informações suficientes sobre preditores não-endoscópicos de VE que possam ser usados com segurança para postergar a primeira EDA de rastreamento<sup>17,18</sup>.

Assim, temos como objetivo correlacionar à classificação CTP, o escore MELD, APRI, FIB-4, Lok Índex, relação AST/alanina aminotransferase (ALT) e contagem de plaquetas, com a presença de VE de qualquer calibre (VEQC) ou com VE de médio ou grosso calibre, definidas aqui como VE com necessidade de terapia profilática (VENTP).

## METODOLOGIA

Este é um estudo Coorte Retrospectivo Observacional, realizado no período entre novembro de 2015 e fevereiro de 2016, no Ambulatório de Hepatologia do Hospital do Idoso Zilda Arns de Curitiba - PR. Foram analisados 51 prontuários eletrônicos de pacientes que possuíam previamente o diagnóstico de cirrose hepática.

O diagnóstico de cirrose foi realizado através da associação de dados clínicos, histológicos, laboratoriais e/ou ultrassonográficos. Entre os dados clínicos, foram considerados aqueles de insuficiência hepática (como encefalopatia hepática, icterícia, telangectasias, eritema palmar, ginecomastia e rarefação de pelos) e de hipertensão portal (como ascite, circulação colateral tipo cabeça de medusa e esplenomegalia).

Os laudos da ultrassonografia de abdome mostraram ascite, esplenomegalia e redistribuição do volume hepático, com redução do lobo direito, aumento do lobo esquerdo, diminuição seletiva do segmento IV e hipertrofia do lobo caudado. Os resultados laboratoriais considerados foram plaquetopenia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia e/ou tempo de protrombina (TP) alargado. Todos os pacientes realizaram os seguintes exames para avaliar a etiologia de sua cirrose: HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HCV, FAN, anticorpo anti-músculo

liso, anticorpo anti-LKM1, ceruloplasmina, ferritina, índice de saturação de transferrina, alfa1-antitripsina e anticorpo anti-mitocôndria. Caso as sorologias dos vírus B ou C fossem positivas, indicando infecção crônica pelos mesmos, era solicitado o respectivo exame quantitativo da carga viral. Em cada caso, também se buscou a ingestão etílica diária e a presença de sinais de síndrome metabólica. Em 2 casos foi realizado angioressonância hepática, a qual confirmou a presença de Síndrome de Budd-Chiari.

De cada prontuário foram coletados dados sobre: número do prontuário, idade, gênero, etiologia da cirrose, presença de encefalopatia hepática (EH) e ascite, história prévia de HDAV, bilirrubina total, RNI (razão normalizada internacional), contagem de plaquetas, albumina sérica, creatinina sérica, AST e ALT (bem como seus valores de referência).

Em relação às etiologias da cirrose, as mesmas foram divididas da seguinte forma: doença hepática alcoólica; hepatite C crônica; sobreposição de doença hepática alcoólica com hepatite C crônica; criptogênica e outras (hepatite autoimune, esteato-hepatite não alcoólica, cirrose biliar primária, Doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa1-antitripsina, sobreposição de hepatite autoimune com cirrose biliar primária e síndrome de Budd-Chiari).

Como origem criptogênica considerou-se os casos em que não foi elucidada a causa da cirrose após extensa investigação etiológica. De cada paciente foi obtido o laudo da EDA, e deste foram retiradas as informações sobre a presença e o calibre das VE. Ressalta-se que todos os dados, incluindo história clínica para presença de EH e ascite, exames laboratoriais e os laudos das EDAs, foram obtidos com um intervalo máximo de 90 dias entre eles.

Os pacientes não foram abordados para a elaboração desse trabalho, sendo, este, exclusivamente uma análise de prontuários médicos, prezando o anonimato e a confidencialidade das informações coletadas. Não houve nenhum financiamento para este estudo e os seus custos foram arcados pelos próprios autores.

Os critérios de exclusão foram: pacientes submetidos a tratamento endoscópico prévio para VE ou varizes gástricas, shunt portossistêmico cirúrgico ou espontâneo documentado por exame de imagem ou cirurgia hepatobiliar; portadores de carcinoma hepatocelular; gravidez; pacientes em regime de quimioterapia; dados sobre presença de EH e ascite, exames laboratoriais e laudos de EDA com intervalo superior a 90 dias.

Para o cálculo dos escores e índices foram usadas as seguintes fórmulas:

$$\bullet \text{ MELD} = 9,57 \times \log_e(\text{creatinina}) + 3,78 \times \log_e(\text{bilirrubina total}) + 11,2 \times \log_e(\text{RNI}) + 6,43^{19}$$

- $\text{APRI} = \{[\text{AST}(\text{IU/L})]/[\text{AST}(\text{limite superior da normalidade}) (\text{IU/L})] \times 100\} / \text{contagem de plaquetas} (10^9/\text{L})^{20}$
- $\text{FIB-4} = [\text{idade} (\text{anos}) \times \text{AST} (\text{IU/L})] / [\text{contagem de plaquetas} (10^9/\text{L}) \times \text{ALT} (\text{IU/L})]^{1/2}$ <sup>21</sup>
- $\text{Relação AST/ALT} = \text{AST}(\text{UI/L})/\text{ALT}(\text{UI/L})$ <sup>22</sup>
- $\text{Lok Índice} = \log \text{odds} = -5,56 - 0,0089 \times \text{contagem de plaquetas} (10^9/\text{mm}^3) + 1,26 \times (\text{AST/ALT}) + 5,27 \times \text{RNI}$ ;  $\text{Lok Índice} = [\exp(\log \text{odds})] / [1 + \exp(\log \text{odds})]$ <sup>23</sup>

Todos os pacientes do estudo já haviam realizado EDAs no próprio Hospital do Idoso Zilda Ams, conforme indicação pelo seu quadro de cirrose hepática, e a classificação das VE utilizada foi a da Sociedade Japonesa de Pesquisa de Hipertensão Portal.

Para avaliar se as variáveis clínicas possuíam correlação com a presença de VEQC, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A (sem VE) e grupo B (com VE). Após essa análise os pacientes foram subdivididos em dois novos grupos: grupo 1 (VENTP) e grupo 2 (VE sem NTP).

Considerou-se como pacientes com VENTP todos aqueles que possuíam VE de médio e grosso calibre. Já no grupo de pacientes VE sem NTP foram incluídos aqueles sem VE ou com VE de fino calibre. Neste estudo não houve nenhum paciente com VE de fino calibre com sinais vermelhos na parede da variz ou com VE de fio calibre e CTP classe C<sup>7</sup>.

Os dados coletados foram tabelados e armazenados em uma planilha do programa Microsoft Excel. Os dados foram analisados estatisticamente pelo programa computacional SPSS versão 20.0, na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Para revisão da literatura e discussão dos dados, foram analisadas publicações indexadas nas bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), consultado por meio do PubMed, Cochrane e Scientific Eletronic x Library Online (SciELO), a partir do ano de 2007.

As buscas foram realizadas por descritores como: “cirrhosis”, “esophageal varices”, “MELD”, “Lok Índice”, “APRI”, “AAR”, “FIB-4”, “platelets” e “albumin”. A busca foi realizada entre julho de 2015 e novembro de 2016.

Este estudo foi conduzido de acordo com os preceitos éticos determinados pelo Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná sendo aprovado pelo CAAE: 50941315.0.0000.0020, com parecer nº 1.329.205.

## RESULTADOS

Cinquenta e um prontuários de pacientes com cirrose hepática foram analisados (39 homens, idade: 57±11,61 anos).

**Tabela 1. Características clínico-endoscópicas do estudo.**

População do estudo	n	Grupo A (sem VE)	Grupo B (com VEQC)
Todos os pacientes	51	12 (23,53%)	39 (76,47%)
Gênero masculino	39	11 (91,67%)	28 (71,80%)
Idade (anos)	58,14±11,61	59,08±13,57	57,85±11,13
Etiologia da cirrose			
Doença hepática alcoólica	29	9	20
Hepatite C crônica	6	1	6
Alcoólica + Hepatite C crônica	6	0	6
Criptogênica	6	2	4
Outras	4	0	4
Varizes Esofágicas			
Finas	18	0	18
Médias	10	0	10
Grossas	11	0	11
Ausentes	12	12	0
Presença de ascite nos últimos 90 dias	27 (52,94%)	7 (58,33%)	20 (51,28%)
Presença de EH nos últimos 90 dias	3 (5,88%)	0	3 (7,69%)
HDAv prévia	16 (31,37%)	0	16 (41,03%)
VE: varizes esofágicas; VEQC: variz de esôfago de qualquer calibre; EH: encefalopatia hepática; HDAv: hemorragia digestiva alta varicosa			

A tabela 1 apresenta as características da população estudada. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de VE: grupo A (12 pacientes sem VE) e grupo B (39 pacientes com VEQC). Doença hepática alcoólica foi a principal causa de cirrose em ambos os grupos. A presença de ascite, encefalopatia hepática e HDAv prévia prevaleceu no grupo B. Não houve diferença estatística significativa de idade ( $p=0,75$ ) e gênero ( $p=0,25$ ) entre os dois grupos. Na análise univariada (tabela 2), APRI ( $p=0,04$ ), FIB-4 ( $p=0,02$ ), contagem de plaquetas ( $p=0,01$ ) e albumina ( $p=0,04$ ) foram diretamente correlacionados com a presença de VEQC, enquanto que a classificação CTP ( $p=0,67$ ), MELD ( $p=0,71$ ), Lok Índex ( $p=0,32$ ) e relação AST/ALT ( $p=0,41$ ) não apresentaram correlação estatisticamente significativa.

Entretanto, na análise multivariada, somente APRI (grupo A:  $0,73\pm 2,00$ ; grupo B:  $1,32\pm 2,08$ ;  $p=0,04$ ), FIB-4 (grupo A:  $3,11\pm 3,14$ ; grupo B:  $4,97\pm 6,01$ ;  $p=0,03$ ) e contagem de plaquetas (grupo A:  $151,5\pm 68,68$ ; grupo B:  $101,00\pm 59,85$ ;  $p=0,02$ ) foram confirmados como preditores de presença de VEQC, sendo apresentadas na tabela 3, com seus respectivos pontos de corte, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia.

Para estudar a correlação dos marcadores com a presença de VENTP, os pacientes foram redistribuídos em dois novos grupos: aqueles com VENTP (grupo 1) e aqueles com VE sem NTP (grupo 2). Não houve diferença estatística em relação à idade ( $p=0,31$ ) e gênero ( $p=0,52$ ) entre os dois grupos.

Na análise univariada (tabela 4), apenas a contagem de plaquetas ( $p=0,0498$ ) mostrou correlação com a presença de VENTP, tendo como ponto de corte  $126.000/\text{mm}^3$ . Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia dessa variável foram, respectivamente, 60%, 71,4%, 55,6%, 75% e 64,7%.

## DISCUSSÃO

Se fosse possível prever VE por parâmetros não-invasivos, o rastreamento através da EDA poderia ser restrito à população considerada de maior risco e reduziria o número de endoscopias necessárias<sup>11,24</sup>. Para tanto, tais métodos de rastreamento devem ser simples, rápidos, reprodutíveis e baratos<sup>3,24</sup>. Na análise multivariada, não houve correlação entre a presença de VE e albumina sérica, achado também relatado por outros pesquisadores<sup>3,25,26</sup>. Esperávamos que a albumina sérica fosse um bom marcador de VE, pois é um dos parâmetros para avaliação da reserva funcional hepática. Os escores APRI, AAR, FIB-4 e Lok Índex foram primeiramente estudados para a avaliação da fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica, sendo calculados com base em alguns testes laboratoriais solicitados regularmente, o que os tornam facilmente acessíveis<sup>27,28</sup>.

Nesse estudo, a presença de VEQC pode ser predita pelos escores APRI superior a 0,66 (sensibilidade: 84,6%; especificidade: 50%;  $p=0,04$ ), FIB-4 maior que 3,3 (sensibilidade: 79,5%; especificidade: 66,7%;  $p=0,03$ ) e contagem de plaquetas inferior a  $126.000/\text{mm}^3$  (sensibilidade: 64,1%; especificidade: 83,3%;  $p=0,02$ ). O escore APRI teve a maior sensibilidade para predizer varizes esofágicas, dentre todas as variáveis estudadas.

Em 2011, Tafarel *et al.* estudaram APRI com um ponto de corte mais alto (1,64) quando comparado ao presente estudo e encontraram esse escore independentemente associado à presença de VE, assim como nosso estudo. No entanto, apesar de apresentarem valores superiores de VPN e especificidade que tínhamos alcançado, mostraram valores mais baixos de sensibilidade, VPP e acurácia. Esse estudo verificou ainda correlação significativa entre contagem de plaquetas inferior a  $93.000/\text{mm}^3$  e presença de VE com sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia, respectivamente, de, 63,7%, 64,3%, 43,33%, VPN 80,52% e 64%<sup>3</sup>. Em 2013, Zambam de Mattos *et al.*, utilizando o valor de corte de 1,3 para APRI proposto por Cástera *et al.* encontraram sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para presença de VE, respectivamente, de 64,7%, 72,7%, 86,5% e 43,2%, porém na análise multivariada não houve correlação significativa<sup>8</sup>. Uma possível crítica ao estudo é o intervalo máximo relativamente longo (6 meses) entre a realização dos testes laboratoriais e da EDA, que pode influenciar na correlação pretendida.

**Tabela 2. Preditores da presença de VE.**

	População do estudo	Grupo A (sem VE)	Grupo B (com VEQC)	p (uni)	p (multi)	OR (IC 95%)
CTP	7±1,71	7±1,60	7±1,76	0,67	NS	
MELD	11,20±4,27	12,05±4,36	11,20±4,29	0,71	NS	
APRI	1,06±2,06	0,73±2,00	1,32±2,08	0,04	0,04	4,6 (1,0 – 20,8)
FIB-4	4,43±5,57	3,11±3,14	4,97±6,01	0,02	0,03	5,5 (1,2 – 26,4)
Lok Índice	0,91±0,20	0,82±0,30	0,91±0,16	0,32	NS	
Relação AST/ALT	2,24±1,70	1,86±2,08	2,32±1,59	0,41	NS	
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	124±65,94	151,5±68,68	101±59,85	0,01	0,02	7,3 (1,3 – 41,6)
Albumina (mg/dL)	3,08±1,05	3,43±0,95	2,90±1,04	0,04	0,09	0,52 (0,23 – 1,14)

VE: varizes esofágicas; VEQC: variz de esôfago de qualquer calibre; CTP: classificação Child-Turcotte-Pugh; MELD: Model for End-stage Liver Disease; APRI: índice da relação AST sobre plaquetas; FIB-4: fibrosis-4; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; uni: análise univariada; multi: análise multivariada; NS: não significativo.

**Tabela 3. APRI, FIB-4 e plaquetas como preditores da presença de VE.**

	Ponto de corte	AUROC	Sens. (%)	Espec. (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	p	OR (IC 95%)
APRI	>0,66	0,70	84,6	50,0	84,6	50,0	76,5	0,04	4,6 (1,0 – 20,8)
FIB-4	>3,30	0,73	79,5	66,7	88,6	50,0	76,5	0,03	5,5 (1,2 – 26,4)
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	<126	0,45	64,1	83,3	92,6	41,7	68,6	0,02	7,3 (1,3 – 41,6)

VE: varizes esofágicas; APRI: índice da relação AST sobre plaquetas; FIB-4: fibrosis-4; AUROC: área sob a curva ROC; Sens: sensibilidade; Espec: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

**Tabela 4. Preditores da presença de VE com necessidade de terapia profilática.**

	População do estudo	Grupo 1 (VENTP)	Grupo 2 (VE sem NTP)	p
CTP	7±1,71	7,00±1,55	7,33±1,83	0,50
MELD	11,20±4,27	11,98±2,96	13,07±4,99	0,33
APRI	1,06±2,06	1,99±2,30	1,95±1,92	0,66
FIB-4	4,43±5,57	6,84±7,09	5,49±4,26	0,21
Lok Índice	0,91±0,20	0,88±0,11	0,79±0,24	0,83
Relação AST/ALT	2,24±1,70	2,64±1,55	3,01±1,80	0,55
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	124±65,94	109,59±50,62	146,23±71,82	0,0498
Albumina (mg/dL)	3,08±1,05	2,78±1,02	3,01±1,08	0,44

VE: varizes esofágicas; VENTP: variz de esôfago com necessidade de terapia profilática; CTP: classificação Child-Turcotte-Pugh; MELD: Model for End-stage Liver Disease; APRI: índice da relação AST sobre plaquetas; FIB-4: fibrosis-4; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; NTP: necessidade de terapia profilática; uni: análise univariada.

Em 2015, em metanálise realizada por Deng *et al.* foi demonstrada uma precisão diagnóstica baixa a moderada dos escores APRI, relação AST/ALT, FIB-4 e Lok Índex na predição da presença de VE ou VE de grosso calibre em pacientes com cirrose hepática. Diante das taxas de sensibilidade e especificidade relativamente baixas (cerca de 70%), sugeriu-se que os escores podem não ser adequados para substituir a realização da EDA<sup>28</sup>. Trombocitopenia e VE estão associadas, pois ambas podem resultar do processo de hipertensão portal presente da cirrose hepática. Os valores de plaquetopenia relacionados com a presença de VE foram diferentes entre os estudos publicados, provavelmente devido às diferenças nas amostras<sup>3,16</sup>.

Em 2010, Sebastiani *et al.*, em estudo multicêntrico com 620 pacientes com cirrose hepática, através de valor de corte de 100.000/mm<sup>3</sup>, alcançaram VPN superior ao encontrado em nosso estudo, mas com valores de sensibilidade, especificidade, VPP e acurácia inferiores<sup>29</sup>. Em 2008, Amanullah Abbasi *et al.* estudaram 102 pacientes com doença hepática crônica e reportaram a correlação entre trombocitopenia e a presença de VE. O principal objetivo do estudo era correlacionar a severidade da trombocitopenia com a presença e o calibre das VE. Chegaram à conclusão de que a contagem de plaquetas era significativa e inversamente correlacionada com o calibre das VE. Sendo assim, quanto maior o calibre das VE, menor seria a contagem de plaquetas ( $p < 0.001$ ). No entanto, esse estudo analítico transversal excluiu pacientes com histórico de uso abusivo de álcool e cirrose avançada (CTP classe C), sendo que as principais causas para a doença hepática crônica foram hepatite C (77.5%) e B (11.8%)<sup>4</sup>.

No presente estudo, destaca-se que a contagem de plaquetas abaixo de 126.000/mm<sup>3</sup> correlacionou-se tanto com a presença de VEQ como com VENTP (sensibilidade: 60%; especificidade: 71,4%;  $p = 0.0498$ ), sendo o único marcador não-invasivo detectado em nosso estudo com esta dupla função. No entanto, os dados ainda não permitem eximir estes pacientes da realização da EDA para pesquisa de VE, visto que os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia, apesar de significativos, não são elevados. Apesar de todos os esforços para minimizar as fraquezas deste estudo, ao final do mesmo podemos citar: amostra pequena, não exclusão de pacientes em uso de betabloqueadores, diuréticos e de pacientes em tratamento para hepatite viral C crônica.

## REFERÊNCIAS

- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, and the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases the PPC of the AC of G. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38.
- Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006;174(10):1433-43.
- Tafarel JR, Tolentino LH, Correa LM, et al. Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(9):754-8.
- Abbasi A, Bundas N, Bhutto AR, Munir SM. Correlation of thrombocytopenia with grading of esophageal varices in chronic liver disease patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20(6):369-72.
- De Franchis R, Dell'Era A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Pr Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):3-18.
- Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA; Pannel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol* 2010;47(2):202-16.
- De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
- Zambam de Mattos A, Alves de Mattos A, Daros LF, Muskopf MI. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for the non-invasive prediction of esophageal varices. *Ann Hepatol* 2013;12(5):810-4.
- Konstantinos C, Thomopoulos. Non-invasive prediction of esophageal varices: is it possible? *Saudi J Gastroenterol* 2011;17(1):1-3.
- Spiegel BM, Esraillan E, Eisen G. The budget impact of endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2007;66(4):679-92.
- Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(11):1909-15.
- Hong WD, Dong LM, Jiang ZC, et al. Prediction of large esophageal varices in cirrhotic patients using classification and regression tree analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(1):19-24.
- Berzigotti A, Seijo S, Arena U, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(1):102-11.
- Colecchia A, Marasco G, Taddia M, et al. Liver and spleen stiffness and other noninvasive methods to assess portal hypertension in cirrhotic patients: a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:992-1001.
- Hassan EM, Omran DA, El Beshlawey ML, et al. Can transient elastography, Fib-4, Forns Index, and Lok Score predict esophageal varices in HCV-related cirrhotic patients? *Gastroenterol Hepatol* 2014;37(2):58-65.
- Chiodi D, Hernández N, Saona G, et al. Noninvasive diagnosis of esophageal varices in cirrhotic patients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44(2):108-13.
- Yu NC, Margolis D, Hsu M, et al. Detection and grading of esophageal varices on liver CT: comparison of standard and thin-section multiplanar reconstructions in diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 2011;197(3):643-9.
- Berzigotti A, Bosch J, Boyer TD. Use of noninvasive markers of portal hypertension and timing of screening endoscopy for gastroesophageal varices in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59(2):729-31.
- Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
- Way CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36.
- Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48.
- Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005;42:282-92.
- Rye K, Scott R, Mortimore G, et al. Towards noninvasive detection of esophageal varices. *Int J Hepatol* 2012;2012:343591.
- Abd-El Salam S, Habba E, El Khalawany W, et al. Correlation of platelets count with endoscopic findings in a cohort of Egyptian patients with liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(23):e3853.
- Galal GM, Amin NF, Abdel Hafeez HA, El-Baz MA. Can serum fibrosis markers predict medium/ large esophageal varices in patients with liver cirrhosis? *Arab J Gastroenterol* 2011;12(2):62-7.
- Deng H, Qi X, Peng Y, et al. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and King Scores for Diagnosis of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Retrospective Study. *Med Sci Monit* 2015;20:21:3961-77.
- Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and Fibrolndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(42):e1795.
- Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010;53(4):630-8.



## Síndrome do intestino irritável e supercrescimento bacteriano de intestino delgado: avaliação através do teste respiratório com lactulose

### Irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth of the small intestine: evaluation through the lactulose breath test

Lívia Almeida Costa<sup>1</sup>, Tércia Nogueira Ferreira Gomes<sup>1</sup>, Cláudia Utsch Braga<sup>1</sup>, Luciano Henrique Tolentino Lenz<sup>1</sup>, Julio Maria da Fonseca Chebli<sup>1</sup>, Sender Jankiel Miszputen<sup>1</sup>, Orlando Ambrogini Junior<sup>1</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é considerada uma desordem funcional, entretanto, evidências recentes sugerem anormalidades orgânicas como a disbiose. O objetivo desse estudo foi avaliar o supercrescimento bacteriano de intestino delgado em pacientes com SII. **Métodos:** Os pacientes com SII foram submetidos ao teste respiratório com lactulose para avaliação de hidrogênio ( $H_2$ ) e metano ( $CH_4$ ) expirados. O ar expirado foi avaliado em jejum (zero minutos) e em 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos. O teste foi considerado positivo quando os valores de  $H_2$  ou  $CH_4$  aos 90 minutos foram acima de 20 partes por milhão (ppm) do valor basal. **Resultados:** Foram incluídos 46 pacientes com SII, sendo 23 (50%) na forma diarreica, 12 (26.1%) na forma constipada e 11 (23.9%) na forma mista. Todos os pacientes foram submetidos ao teste respiratório com lactulose, com avaliação do  $H_2$  e  $CH_4$  expirados. O teste do  $H_2$  expirado foi positivo em 15.2% dos pacientes e o teste do  $CH_4$  expirado em 10.9%. No subgrupo diarreico, a positividade do teste do  $H_2$  expirado foi de 13%, e do  $CH_4$  expirado foi de 8.7%. Nos pacientes constipados, 16.7% tiveram resultado positivo no teste do  $H_2$  expirado e nenhum paciente teve teste positivo para o  $CH_4$  expirado. Nos pacientes com SII forma mista, o teste respiratório do  $H_2$  expirado foi positivo em 18.2% dos pacientes e do  $CH_4$  expirado foi positivo em 27.3%. Não houve correlação significativa entre a positividade do teste do  $H_2$  expirado para o subtipo diarreico e nem para o teste do  $CH_4$  expirado para o subtipo constipado. **Conclusão:** O teste respiratório com a lactulose tem baixa positividade nos pacientes com SII. É necessária otimização dos métodos diagnósticos para maior acurácia diagnóstica.

**Unitermos:** Síndrome do Intestino Irritável, Supercrescimento Bacteriano de Intestino Delgado, Teste Respiratório, Lactulose, Hidrogênio, Metano.

#### SUMMARY

**Background:** Irritable bowel syndrome (IBS) has been considered a functional disease, however evidences suggest organic abnormalities as dysbiosis. The aim of this study was to evaluate bacterial overgrowth syndrome in IBS patients. **Methods:** Patients with IBS were submitted to the expired  $H_2$  and  $CH_4$  breath test, with analyzes of exhaled air in fasting (zero minutes) and after the administration of 10g of lactulose, at times: 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes. The test was considered positive when the values of  $H_2$  or  $CH_4$  at 90 minutes were 20 ppm above baseline values. **Results:** Four-six patients were included, 23 (50%) had diarrheal subtype, 12 (26.1%) had constipated subtype and 11 (23.9%) had mixed subtype. All patients were submitted to lactulose breath test (LBT), with evaluation of expired  $H_2$  and  $CH_4$ . The  $H_2$  test positivity was 15.2% and the  $CH_4$  test was 10.9%. In the diarrheal subgroup, the positivity of the  $H_2$  test was 13%, and at the  $CH_4$  test was 8.7%. Among the constipated patients, 16.7% were positive for  $H_2$  test, and none was positive for  $CH_4$  test. At the mixed subtype, the  $H_2$  test was positive for 18.2% and  $CH_4$  test for 27.3%. There was no significant correlation between the positivity of expired  $H_2$  test with the diarrheal subtype, and neither the expired  $CH_4$  test with the constipated subtype. **Conclusion:** LBT has a low positivity in patients with IBS. The optimization of diagnostic methods is necessary for a more accurate diagnosis.

**Keywords:** Irritable Bowel Syndrome, Bacterial Overgrowth Syndrome, Breath Test, Lactulose, Hydrogen, Methane

1. Departamento de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil. **Endereço para correspondência:** Lívia de Almeida Costa, Rua Zely Lage, 37 - Alto dos Passos, Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil - CEP : 36026-430/ **e-mail:** livinha.costa10@yahoo.com.br. **Recebido em:** 20/05/2018. **Aprovado em:** 25/06/2018.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome do Intestino Irritável é uma entidade clínica relevante pela alta prevalência, acometendo até 11% da população, com importante morbidade e custos elevados.<sup>1</sup> Trata-se de uma condição crônica caracterizada por dor abdominal associada à alteração de hábito intestinal,<sup>2,3</sup> não explicada por anormalidade anatômica ou metabólica.<sup>14,15</sup> Não há nenhum biomarcador ou teste diagnóstico definitivo até o presente momento,<sup>16</sup> sendo o diagnóstico baseado em critérios clínicos.<sup>6,16,17,18</sup>

Os Critérios de Roma IV são recomendados para o diagnóstico da SII e incluem dor ou desconforto abdominal recorrente, pelo menos uma vez por semana, nos últimos três meses, com início há pelo menos seis meses, acompanhado de dois ou mais dos seguintes quadros: relacionado com a defecação; alteração na consistência das fezes; alteração na frequência das evacuações,<sup>3,8,13</sup> na ausência de sinais de alarme (sangramento no trato gastrointestinal, anemia, perda de peso inexplicada, história familiar de neoplasia colorretal ou doença inflamatória intestinal, pacientes acima de 50 anos).

Esses pacientes são subdivididos, de acordo com o padrão de evacuação, em diarreicos, constipados, mistos (alternam períodos de constipação e diarreia) e indeterminados (não preenchem critérios para as outras classificações).<sup>3,13</sup> No entanto, os sintomas são variáveis e intermitentes, com mudança do hábito intestinal de um padrão para o outro em até 75% dos casos em 1 ano.<sup>1,5</sup> Não são recomendados exames complementares de rotina.<sup>13</sup> Nos pacientes que apresentam sinais de alarme, é necessária investigação para excluir outras doenças orgânicas.<sup>1,14,15</sup>

A fisiopatologia da SII é complexa, heterogênea, ainda não totalmente esclarecida. Tem sido convencionalmente considerada uma doença sem alteração estrutural, entretanto, evidências crescentes sugerem anormalidades orgânicas, de forma que a SII pode não se manter por muito tempo como um distúrbio funcional.<sup>2,7,8,14,23</sup> Múltiplos fatores podem contribuir para a ocorrência dos sintomas, envolvendo alteração da motilidade gastrointestinal, da hipersensibilidade visceral e da interação cérebro-intestino. Novas áreas de pesquisa incluem avaliação de componente inflamatório, grau de inflamação pós-infecção, fatores imunes e genéticos, fatores dietéticos, alterações nas células enteroendócrinas e na microbiota.<sup>1,2,8,14,18,24,25</sup>

### Papel da microbiota na SII e supercrescimento bacteriano do intestino delgado

A SII pode surgir da desregulação da tolerância imune do organismo à microbiota, causando inflamação crônica e dano à mucosa.<sup>42,44</sup> Evidências convincentes do papel da microbiota são demonstradas após um quadro agudo de gastroenterite bacteriana, que pode ser crítico na patogênese da SII,<sup>1,2,40,41</sup> com ocorrência estimada entre 6 e 17% dos casos de SII, predominante na forma diarreica. Mudanças na flora intestinal po-

dem resultar na proliferação de espécies que produzem mais gases, ocasionando maior distensão gasosa e flatulência pela fermentação de carboidratos não digeríveis, levando à produção de ácidos graxos de cadeia curta, de gases dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), hidrogênio (H<sub>2</sub>) e metano (CH<sub>4</sub>).<sup>35</sup>

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SBID) em pacientes com SII, com prevalência variável (4 a 84% dos casos), devido à diferente sensibilidade e especificidade dos métodos utilizados para seu diagnóstico.<sup>19,24,64,81</sup> Atualmente, as técnicas disponíveis para o diagnóstico de SBID disponíveis incluem a cultura quantitativa de aspirado jejunal e os testes respiratórios, utilizando como substrato lactulose ou glicose.

O aspirado jejunal é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de SBID,<sup>60</sup> porém apresenta limitações como custo elevado, procedimento endoscópico invasivo, possibilidade de contaminação durante a execução e resultado falso negativo para bactérias anaeróbias.<sup>19,59</sup> Os testes respiratórios são métodos não invasivos, reprodutíveis e validados.<sup>60</sup> Permitem avaliação indireta de SBID de forma rápida, segura e barata, além de detectar casos de SBID distal e bactérias patogênicas não identificadas por meios de cultura. A ausência de padronização da realização e interpretação do teste constituem um desafio para definir a verdadeira acurácia desse teste.<sup>61,67</sup>

Os testes respiratórios baseiam-se na avaliação de produtos de metabolização dos substratos, como a lactulose, um dissacarídeo não absorvível que, em condições fisiológicas, chega intacto ao ceco, onde é metabolizado pelas bactérias em ácidos graxos de cadeia curta e gases, incluindo o H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub>, que são absorvidos pela circulação sistêmica e exalados na respiração. Nos pacientes com SBID, o deslocamento proximal das bactérias gera aumento precoce do H<sub>2</sub> expirado. O achado clássico de um segundo pico na excreção de H<sub>2</sub> ocorre em consequência da fermentação da lactulose no cólon, é mais exceção do que regra, sendo mais comumente observado apenas um pico precoce isolado.<sup>61,69</sup>

O teste é considerado positivo se o nível de H<sub>2</sub> aumentar mais de 20 partes por milhão (ppm) em relação ao nível basal, nos primeiros 90 minutos após a ingestão de lactulose.<sup>19,22,70</sup> Resultados falso positivos podem ser encontrados em pacientes com trânsito orocecal rápido, mais comum nos diarreicos. Outro problema é a dificuldade de interpretação pela ausência de um teste padrão ouro reconhecido e confiável, com acurácia variável, sensibilidade de 17% a 68% e especificidade de 44% a 86%. A mensuração do CH<sub>4</sub> é importante, especialmente nos pacientes constipados, pois nesse grupo apenas o teste do H<sub>2</sub> expirado pode subestimar o diagnóstico de SBID. Aproximadamente 2% a 43% das pessoas são incapazes de produzir H<sub>2</sub> pela fermentação e, nesses casos, o CH<sub>4</sub> poderia ser um importante biomarcador.<sup>22,59</sup>

As evidências recentes de que nos pacientes com SII há um aumento tanto quantitativo na microflora intestinal, definido pelo SBID, quanto qualitativo, pela disbiose, levando a mudanças no paradigma do entendimento da doença, podem levar ao debate crescente da manipulação da microbiota para tratar a SII, através do uso de antibióticos, probióticos e transplante fecal. Entretanto, é importante reconhecer a grande variabilidade na frequência de SBID nos pacientes com SII nos diferentes estudos, o que sugere a importância de analisar cuidadosamente essa associação.<sup>22</sup> O objetivo desse estudo foi avaliar a positividade do teste respiratório com a lactulose em pacientes com SII.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado através da avaliação clínica de pacientes com diagnóstico de SII e avaliação do resultado do teste respiratório com lactulose. Foram elegíveis para o estudo pacientes entre 18 e 75 anos com diagnóstico de SII pelos Critérios de Roma III (vigentes no período do estudo), atendidos no período de dezembro de 2013 a dezembro de 2014, no Ambulatório de Intestino, da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e incluídos no estudo aqueles que preenchiam os Critérios de Roma III para o diagnóstico de SII, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, conforme normatização do comitê de ética em pesquisa da instituição. Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam sinais de alarme e aqueles com condições que pudessem mimetizar os sintomas de SII ou predispor ao SBID: diabetes descompensado; tireoideopatia descompensada; doença neuromuscular com acometimento de trato digestivo; alterações anatômicas de trato digestivo (congenitas ou adquiridas). Pacientes acima de 50 anos só foram incluídos caso a colonoscopia não evidenciasse alterações estruturais. Gestantes também foram excluídas.

Os pacientes incluídos foram subdivididos em três grupos, de acordo com a forma predominante de apresentação: diarreicos, constipados e mistos. Posteriormente, foram submetidos ao teste respiratório com lactulose para avaliação do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados. As seguintes variáveis demográficas e clínicas foram avaliadas no estudo: gênero (feminino e masculino), idade, índice de massa corporal (IMC: < 18,5; de 18,5 até 25; de 25 até 30; de 30 até 35) e a forma de apresentação clínica da SII (diarreica, constipada ou mista).

### Teste respiratório com lactulose

Antes da realização do teste do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados, os pacientes foram orientados a evitar condições que pudessem afetar a acurácia do teste: suspensão de antibióticos, probióticos, procinéticos, inibidores de bombas de pró-

tons e substâncias laxativas nas quatro semanas antecedentes ao exame; orientação dietética (evitar substratos não absorvíveis e fibras na véspera e realizar jejum de 8 horas pré-exame); não fumar e não realizar atividade física 2 horas antes do exame, e higiene oral pré-exame com antisséptico bucal.

Esses pacientes foram submetidos à coleta de amostra de ar expirado em jejum (tempo 0 minuto), através de reservatórios de plástico vedados, acoplados a um bocal, com conector vinculado a uma seringa plástica com capacidade de 60 ml. Em seguida, foram administrados 10 gramas de lactulose e coletadas amostras de ar expirado, seguindo a mesma metodologia e os mesmos instrumentos da coleta em jejum, nos seguintes tempos: 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

Todas as amostras das oito seringas foram analisadas logo após a coleta, utilizando o aparelho de cromatografia gasosa Microlyser da Quintron Breath Tracker®, com objetivo de mensurar a exalação simultânea do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub>, quantificados através da concentração em partes por milhão (ppm). Foi considerado como teste positivo para o diagnóstico de SBID um aumento nos níveis de H<sub>2</sub> e/ou CH<sub>4</sub> acima de 20 ppm do respectivo valor basal, nos primeiros 90 minutos após a administração de lactulose (pico precoce).

### Análise estatística

Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram representadas por suas médias e desvios padrão, quando suas distribuições eram normais, e por medianas e intervalos interquartis, quando não normais. A definição de normalidade foi feita através de análise gráfica e teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram representadas através de frequências e porcentagens. As proporções (valores calculados de sensibilidade) tiveram seus intervalos de confiança calculados através do método exato de Clopper-Pearson. Resultados foram considerados significantes quando obtidos valores  $p < 0,05$ . As análises foram conduzidas com o software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, Chicago, IL, EUA)<sup>20.0</sup>.

## RESULTADOS

O presente estudo foi realizado no período entre 2013 e 2014, quando o diagnóstico de SII era baseado nos Critérios de Roma III, vigentes na época. Desde 2016, o diagnóstico de SII é realizado através dos critérios de Roma IV. Apesar dessas modificações, os pacientes incluídos nesse estudo preenchiam tanto os critérios de Roma III, avaliados na inclusão, quanto os critérios de Roma IV, utilizados retrospectivamente na reavaliação de cada paciente, não havendo modificação no tamanho da amostra e nem nos resultados do estudo. Foram avaliados 56 pacientes com diagnóstico de SII pelos Critérios de Roma III, na ausência de sinais de alarme, com idade entre 18 e 75 anos, no período de dezembro/2013 a dezembro/2014. Dos 56 pacientes ava-

liados, dez (17,8%) foram excluídos do estudo, sendo que dois (3,5%) por apresentarem idade maior que 75 anos, um (1,7%) apresentava déficit cognitivo importante, que dificultou a execução do teste, e sete (12,5%) não compareceram para a realização do exame. Dessa forma, 46 pacientes (82,1%) foram selecionados para o estudo.

## ANÁLISE DESCRITIVA

### Características demográficas

Os 46 pacientes incluídos foram distribuídos quanto ao gênero em sexo feminino, 36 pacientes (78,2%), e sexo masculino, 10 pacientes (21,7%). A idade teve uma distribuição longe da normalidade, sendo descrita através da mediana, por intervalo interquartil, de 58 anos (44 – 64), com idade mínima de 25 anos e máxima de 72 anos.

Esses pacientes foram subdivididos em dois subgrupos, com 14 pacientes (30,4%) com idade até 50 anos (inclusive), e 32 pacientes (69,6%) acima de 50 anos. Quanto ao índice de massa corporal (IMC), a média de distribuição dos pacientes foi de 26,7 (desvio padrão de +- 4,5). Desses, 2 (4,3%) eram desnutridos (IMC menor que 18,5), 14 (30,4%) eutróficos (IMC entre 18,5 e 25), 18 (39,1%) apresentavam sobrepeso (IMC maior que 25 até 30) e 12 (26,1%) apresentavam obesidade grau 1 (IMC maior que 30, até 35). Quanto à forma de apresentação clínica, os pacientes foram divididos em SII diarreica, 23 pacientes (50%), SII constipada, 12 pacientes (26,1%) e SII mista, 11 pacientes (23,9%) (tabela 1).

### Análise do resultado do teste respiratório com lactulose para avaliação do hidrogênio expirado nos pacientes com SII

Quando analisada a exalação de H<sub>2</sub> no ar expirado dos 46 pacientes, 39 (84,8%) apresentaram resultado negativo e 7 (15,2%) apresentaram resultado positivo. A análise dos subgrupos identificou que, nos 23 pacientes com a forma diarreica, 20 (87%) apresentaram resultado negativo, enquanto 3 (13%) apresentaram resultado positivo. Nos pacientes com a forma constipada, a positividade do teste respiratório do H<sub>2</sub> foi encontrada em 2 pacientes (16,7%), com resultado negativo em 10 pacientes (83,3%). Os pacientes com a forma mista também apresentaram resultados semelhantes, com 9 (81,8%) com resultado negativo e 2 (18,2%) com resultado positivo (tabela 2).

### Análise do resultado do teste respiratório com lactulose para avaliação do metano expirado nos pacientes com SII

A avaliação do CH<sub>4</sub> expirado evidenciou que 41 dos 46 pacientes (89,1%) apresentaram resultado negativo, enquanto 5 (10,9%) apresentaram resultado positivo. Quando avaliados por subgrupos, dos 23 pacientes com a forma diarreica, 21 (91,3%) apresentaram resultado negativo, enquanto 2 (8,7%) apresen-

**Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com SII.**

Características	Total (n = 46) n (%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	36 (78.3)
Masculino	10 (21.7)
<b>Idade</b>	
Mediana (Intervalo interquartil)	58 (44-64)
≤ 50 anos	14 (30.4)
> 50 anos	32 (69.6)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Média ± SD	26.7 ± 4.5
Desnutrido (<18.5)	2 (4.3)
Eutrófico (18.5-25)	14 (30.4)
Sobrepeso (25-30)	18 (39.1)
Obesidade grau 1 (30-35)	12 (26.1)
<b>SII subtipo</b>	
Diarreico	23 (50.0)
Constipado	12 (26.1)
Misto	11 (23.9)

*Os valores expressos em números (%) ou medianas (intervalos)*

**Tabela 2. Análise dos resultados do teste respiratório (TR) do H<sub>2</sub> expirado com lactulose nos pacientes com SII.**

TR do H <sub>2</sub> Expirado	Total n=46	SII diarreico n=23	SII constipado n=12	SII misto n=11
Negativo	39 (84.8)	20 (87)	10 (83.3)	9 (81.8)
Positivo	7 (15.2)	3 (13)	2 (16.7)	2 (18.2)

*Os valores foram expressos em números (%).*

**Tabela 3. Análise dos resultados do teste respiratório (TR) do CH<sub>4</sub> expirado com lactulose nos pacientes com SII.**

TR do CH <sub>4</sub> Expirado	Total n=46	SII diarreico n=23	SII constipado n=12	SII misto n=11
Negativo	41 (89.1)	21 (91.3)	12 (100)	8 (72.7)
Positivo	5 (10.9)	2 (8.7)	0 (0)	3 (27.3)

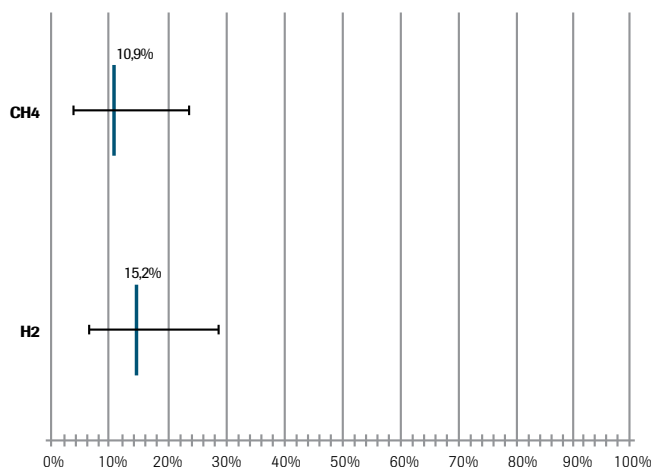
*Os valores foram expressos em números (%).*

taram resultado positivo. Todos os 12 pacientes com a forma constipada apresentaram o teste CH<sub>4</sub> expirado negativo (100%). Dos pacientes que apresentavam a forma mista (11 pacientes), 8 (72,7%) obtiveram resultado negativo, enquanto em 3 deles (27,3%) o resultado foi positivo (tabela 3).

## Avaliação da sensibilidade do teste respiratório com avaliação do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados

O teste respiratório com lactulose para a avaliação do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados foi realizado nos 46 pacientes. Nessa amostra, foi realizado o cálculo de sensibilidade do método. Quando avaliada o H<sub>2</sub> expirado, o teste apresentou sensibilidade de 15,2% (6,3 – 28,9%), com intervalo de confiança de 95%. Já a avaliação da sensibilidade do teste do CH<sub>4</sub> expirado demonstrou sensibilidade de 10,9% (3,6 – 23,6%), com intervalo de confiança de 95% (figura 1).

**Figura 1. Positividade dos testes respiratórios do H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados com os respectivos intervalos de confiança no grupo de pacientes com SII – n=46.**



## DISCUSSÃO

A SII é uma das condições mais frequentes do trato gastrointestinal,<sup>8,34</sup> de alta prevalência, com substancial impacto econômico e social.<sup>44</sup> Atualmente é classificada como uma desordem funcional, embora evidências crescentes apontem para associação com condições orgânicas. A patogênese é multifatorial, complexa e ainda não compreendida globalmente.<sup>8</sup>

O papel da microbiota precisa ser elucidado, mas já é evidenciado em várias linhas de estudos o desenvolvimento de SII pós-gastroenterite infecciosa<sup>49</sup> e descrição em estudos randomizados de alívio dos sintomas com o uso de alguns antibióticos e probióticos.<sup>44</sup> Melhorar o entendimento atual da interação entre hospedeiro e microbiota é importante não apenas para determinar o papel da microbiota na patogênese SII, mas também para a modulação terapêutica da flora intestinal.<sup>43</sup>

A microbiota intestinal tem emergido como importante fator que contribui para a fisiopatologia da SII, porém tentativas de identificá-la têm sido inconsistentes e com resultados contraditórios. A despeito das dificuldades, estudos prévios identificaram que a microbiota intestinal em alguns pacientes com SII é diferente de controles saudáveis, com redução na

diversidade e um maior número de micro-organismos patogênicos.<sup>30,43,44</sup> Tem sido demonstrada a associação de SBID e SII, porém há inconsistência nos achados, ensaios clínicos heterogêneos, problemas metodológicos, ausência de técnicas de validação dos testes respiratórios e da cultura.

A chave dessa questão são as limitações dos testes diagnósticos disponíveis,<sup>44,82</sup> que resultam em grande variação na prevalência de SBID em pacientes com SII, de 10% a 84% em diferentes estudos, devendo-se interpretar esses resultados com cautela.<sup>14,35</sup>

Nosso estudo buscou avaliar a prevalência de SBID em pacientes com SII acompanhados em nosso Serviço através da realização do teste respiratório com lactulose, com avaliação simultânea dos gases H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados, a fim de aumentar a acurácia do método. No entanto, nossos resultados demonstraram baixa prevalência de SBID em toda a amostra, com positividade no teste do H<sub>2</sub> em 15,2% dos pacientes e no teste do CH<sub>4</sub> em 10,9%. Esses achados podem ser justificados pelas limitações do teste respiratório, que apresenta baixa sensibilidade e especificidade, já demonstrado em diversos estudos, quando comparado à cultura de aspirado jejunal.

Lee *et al.* avaliaram, através de uma metodologia semelhante ao nosso estudo, a prevalência de SBID através do teste respiratório com H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> em pacientes com SII (68 pacientes), com 35 (51%) apresentando a forma diarreica, 23 (34%) com a forma constipada e 10 (15%) com a forma mista, e em 55 controles saudáveis. Não houve associação no H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> expirados com a presença de sintomas como dor abdominal, flatulência e distensão, e também não foi descrita diferença na produção de CH<sub>4</sub> entre pacientes diarreicos ou constipados, sendo que os escores de constipação nos produtores de CH<sub>4</sub> foi semelhante aos não produtores.<sup>18</sup>

Ghoshal *et al.* avaliaram a associação entre SII e SBID através da revisão de vários estudos com diferentes metodologias. A prevalência de SBID em pacientes com SII variou entre 4% e 78%, enquanto nos controles essa prevalência variou entre 1% e 40%. Por outro lado, aproximadamente 15% da população apresenta flora metanogênica, que ocasiona produção de CH<sub>4</sub> em níveis detectáveis e, nos casos em que o CH<sub>4</sub> não é avaliado através do teste respiratório, não é possível excluir SBID.<sup>22</sup>

Alguns estudos avaliaram uma prevalência de 4% em pacientes com SII, baseado na cultura de aspirado jejunal, semelhante ao encontrado em controles saudáveis.<sup>(83)</sup> Entretanto, Lupasco *et al.* identificaram uma prevalência de SBID em 31% (20/65) dos pacientes com SII através do teste do H<sub>2</sub> expirado com glicose e em 4% (4/102) do grupo controle. Em comparação, Pimentel *et al.* avaliaram 111 pacientes com SII, utilizando o teste respiratório com lactulose como diagnóstico de SBID, sendo encontrada uma prevalência de 84%

(93/111) dos pacientes com SII, comparado com 20% dos controles saudáveis. A sensibilidade e a especificidade do teste respiratório com glicose foram de 62,5 e 82%, respectivamente, e da lactulose foi de 52 e 86%, respectivamente. A variação entre esses testes deve-se à diferença na natureza dos substratos e ao método diagnóstico utilizado.<sup>19</sup>

Outro estudo realizado no Norte da Itália, por Cuoco e Salvagnini, reportou que 46% de 96 pacientes com SII tinham SBID através da realização do teste respiratório do H<sub>2</sub> expirado com lactulose. Quando avaliados os diferentes subgrupos de pacientes com SII, Sachdeva *et al.* demonstraram que o SBID foi mais prevalente em pacientes com SII (23,7%) do que os controles saudáveis (2,7%), utilizando o teste respiratório com glicose.<sup>84</sup> Pacientes com SII diarreica têm SBID mais frequentemente do que pacientes com a forma não diarreica (37% x 12,5%), com a prevalência de SBID na SII constipada de 9%.<sup>19</sup>

Uma metanálise de 12 estudos, incluindo 1921 pacientes que preenchem os Critérios de Roma III para diagnóstico de SII, revelou que a prevalência agrupada de teste positivo com lactulose ou glicose foi de 54% (IC=95%; 32-76%) e 31% (IC=95%; 14-50%), respectivamente, porém foi demonstrada grande heterogeneidade entre os resultados de diferentes estudos. Em adição, a prevalência de resultado positivo da cultura de aspirado jejunal foi de 4% (IC=95%; 2-9%). Esses resultados sugerem que é prematuro definir uma associação entre SII e SBID.<sup>(43,71)</sup>

Estudos recentes têm identificado sobrecrecimento fúngico de intestino delgado (SFID) em pacientes imunocompetentes com distúrbios de motilidade do trato gastrointestinal, caracterizado pela presença de um número excessivo de fungos, especialmente espécies de *Cândida*, no intestino delgado. Dois estudos demonstraram que 26% (24/94) e 25,3% (38/150) de uma série de pacientes com sintomas intestinais não explicados apresentavam SFID. De forma semelhante à SBID, associa-se com sintomas como flatulência, diarreia, dor e distensão abdominal. O diagnóstico é realizado apenas através do aspirado jejunal seguido de cultura e, muitas vezes, o crescimento fúngico é mais demorado e fastidioso, podendo ocorrer na ausência de crescimento bacteriano.

Dessa forma, os testes respiratórios não detectam o crescimento desses micro-organismos e a cultura negativa para o crescimento bacteriano nem sempre permite excluir o crescimento de outros micro-organismos como os fungos.<sup>(85,86)</sup> Novos estudos são necessários para determinar a relevância clínica do sobrecrecimento fúngico de intestino delgado.

Algumas limitações do nosso estudo incluem o tamanho reduzido da amostra (46 pacientes), com maior proporção de pacientes com SII na forma diarreica (50%) do que nas formas constipada (26,1%) e mista (23,9%), o que diferencia

dos dados da literatura que, na maioria dos estudos, mostrou uma distribuição semelhante entre os três subtipos. Uma possível explicação é que muitos desses pacientes não procuram atendimento médico, em especial os pacientes constipados, e que a maioria dos pacientes com SII é acompanhada nos serviços de atenção primária. Os pacientes diarreicos procuram atendimento médico com maior frequência e muitas vezes são encaminhados para o serviço especializado para investigação e exclusão de outras patologias que podem apresentar manifestações clínicas semelhantes. Quanto à metodologia, o teste respiratório com lactulose apresenta algumas limitações relacionadas ao tempo de trânsito orocecal acelerado ou reduzido.

Diante dos achados do presente estudo e baseados em extensa revisão de literatura, concluímos que o teste respiratório com lactulose não é método útil para identificar SBID em pacientes com SII, sendo questionável se o acúmulo de H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub> no ar expirado são realmente biomarcadores acurados de SBID, pois nenhum dos dois gases demonstrou efeito específico no desenvolvimento de diarreia ou constipação, e a positividade do teste respiratório para um ou outro não indica o subtipo da SII.

A importância de SBID e da flora microbiana em diversos segmentos intestinais no contexto da SII precisa ser determinada através de métodos mais acurados, assim como a padronização dos testes respiratórios e a associação com outras técnicas em estudos futuros, incluindo também a avaliação de outros micro-organismos, como fungos, que podem estar envolvidos nesse processo.<sup>71</sup>

## CONCLUSÃO

O teste respiratório com a lactulose é um método de baixa sensibilidade em pacientes com SII. Estudos conduzidos em outros países, buscando identificar alterações na microbiota intestinal em pacientes com SII, apresentaram a mesma limitação do presente estudo relacionados à propedêutica do SBID. Embora a cultura do aspirado jejunal seja o método padrão ouro para o diagnóstico de SBID, é pouco disponível e invasivo. Muitos estudos utilizam o teste respiratório para o diagnóstico pela facilidade, segurança e baixo custo, apesar das limitações importantes do método. Dessa forma, é necessário otimizar os métodos de propedêutica de SBID para maior acurácia diagnóstica.

## REFERÊNCIAS

1. Sleisenger M, Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. 9th Edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010.
2. Chang F-Y. Irritable bowel syndrome: the evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. *World J Gastroenterol* 2014;20:2499-514 [PMID: 24627587 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2499]
3. El-Salhy M, Gilja OH, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. Interaction between ingested nutrients and gut endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome (review). *Int J Mol Med* 2014;34:363-71 [PMID: 24939595 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1811]

4. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:8886–97 [PMID: 25083061 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8886]
5. Lee BJ, Bak Y-T. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:252–66 [PMID: 21860817 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.252]
6. El-Salhy M. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? *World J Gastroenterol* 2014;20:384 [PMID: 24574708 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.384]
7. Card T, Canavan C, West J. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71 [PMID: 24523597 DOI: 10.2147/CLEP.S40245]
8. Spiegel BMR, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:848–58 [PMID: 20197761 DOI: 10.1038/ajg.2010.47]
9. Lee KN, Lee OY, Koh DH, Sohn W, Lee SP, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS. Association between symptoms of irritable bowel syndrome and methane and hydrogen on lactulose breath test. *J Korean Med Sci* 2013;28:901–7 [PMID: 23772156 DOI: 10.3346/jkms.2013.28.6.901]
10. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407e5 [PMID: 27144627 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031]
11. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014;20:2456–69 [PMID: 24627583 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456]
12. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P, Clinical Services Committee of The British Society of Gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770–98 [PMID: 17488783 DOI: 10.1136/gut.2007.119446]
13. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5151–63 [PMID: 23066308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i37.5151]
14. Wilkins T, Pepitone C, Alex B, Schade RR. Diagnosis and management of IBS in adults. *Am Fam Physician* 2012;86:419–26 [PMID: 22963061]
15. Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014;20:2482–91 [PMID: 24627585 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2482]
16. Miller LE. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol* 2014;27:338–45 [PMID: 25330749]
17. Shanahan F, Quigley EMM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD—challenges and controversies. *Gastroenterology* 2014;146:1554–63 [PMID: 24486051 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.050]
18. Heitkemper M, Jarret M, Sang-Eun J. Update on irritable bowel syndrome program of research. *J Korean Acad Nurs* 2013;43:579–586
19. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014;146:1449–58 [PMID: 24486050 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.052]
20. de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *World J Gastroenterol* 2014;20:16518–28 [PMID: 25469019 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16518]
21. Neal K, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis: a risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *Br Med J* 1997;314:779–782
22. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535–44 [PMID: 17661757 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x]
23. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:497–505 [PMID: 24751910 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.40]
24. Rana S, Malik A. Breath tests and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:7587–7601
25. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007;3:112–22 [PMID: 21960820]
26. Spiegel BMR. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:461–9; quiz e59 [PMID: 21397724 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.030]
27. Park H. The role of small intestinal bacterial overgrowth in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:3–4 [PMID: 20535319 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.3]
28. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013;4:223–31 [PMID: 23997926 DOI: 10.1177/2040622313496126]
29. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1964–72–20 [PMID: 24095975 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.055]
30. Vernia P, Camillo M Di, Marinaro V, Caprilli R. Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1116–9 [PMID: 12947430 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601651]
31. Carrara M, Desideri S, Azzurro M, Bulighin GM, Di Piro D, Lomonaco L, Adamo S. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:197–202 [PMID: 18700692]
32. de Lacy Costello BPJ, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *J Breath Res* 2013;7:24001 [PMID: 23470880 DOI: 10.1088/1752-7155/7/2/024001]
33. Mawe GM, Coates MD, Moses PL. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1067–76 [PMID: 16611266 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02858.x]
34. Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1033–42 [PMID: 24665829 DOI: 10.1111/apt.12728]
35. Hong SN, Rhee P-L. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014;20:2470–81 [PMID: 24627584 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2470]
36. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG, Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159–76 [PMID: 22730468 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167]
37. Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi C, Misra A. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:40–6 [PMID: 20535325 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.40]
38. Posserud I, Stotzer P-O, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:802–8 [PMID: 17148502 DOI: 10.1136/gut.2006.108712]
39. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano E, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, Flore R, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1157–60 [PMID: 16305730 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02690.x]
40. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412–9 [PMID: 12591062 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x]
41. Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:89–95 [PMID: 16554709]
42. Sachdeva S, Rawat AK, Reddy RS, Puri AS. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: frequency and predictors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 3:135–8 [PMID: 21443727 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06654.x]
43. Simrén M, Stotzer P. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006;55:297–303 [PMID: 16474100 DOI: 10.1136/gut.2005.075127]
44. Erdogan A, Rao SSC. Small intestinal fungal overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:16 [PMID: 25786900 DOI: 10.1007/s11894-015-0436-2]
45. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, Valetin J, Rao SSC. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1103–11 [PMID: 23574267 DOI: 10.1111/apt.12304]

## Metástase gástrica de melanoma lentiginoso acral

### Gastric metastasis of acral lentiginous melanoma

José Cândido Caldeira Xavier-Júnior<sup>1</sup>, Deolino João Camilo-Júnior<sup>1</sup>, Francisco Urbano Collado<sup>2</sup>, João Carlos Trinconi<sup>2</sup>, Solange Correa Garcia Pires D'ávila<sup>1,3</sup>

#### RESUMO

Paciente do sexo masculino, setenta e oito anos, iniciou queixa gástrica inespecífica. História patológica progressiva, há vinte e três anos, de remoção cirúrgica de um melanoma lentiginoso acral na região plantar do pé esquerdo. No exame de endoscopia, observou-se uma lesão ulcerada não pigmentada com bordas bem definidas. Foram realizadas biópsias. Na análise microscópica identificou-se uma lesão de células epitelioides atípicas, não pigmentada, formando ninhos. No estudo imuno-histoquímico, a neoplasia foi negativa para pan-citoqueratina (AE1 / AE3) e positiva para os marcadores melanocíticos (proteína S-100, Melan-A e HMB45). O diagnóstico de metástase gástrica do melanoma acral foi realizado. Gastroenterologistas e patologistas devem estar atentos que a mucosa gástrica é um dos possíveis locais de metástase, não apenas um sítio primário de câncer.

**Unitermos:** Endoscopia, Patologia, Melanoma, Metástase.

#### SUMMARY

A seventy-eight year old man has started with gastric complaint. Twenty-three years ago he underwent to a surgical removal an acral lentiginous melanoma in the plantar region of the left foot. At endoscopy examination there was an antral ulcerated not pigmented lesion with strong borders. Multiple biopsies were taken. At microscopy analysis there is an atypical nested epithelioid lesion. Pigmentation is absent. At immunohistochemistry it is negative to pan-cyto-keratin (AE1/AE3) and it is positive to melanocytic markers (S-100 protein, Melan-A, and HMB45). The diagnostic of gastric metastasis of acral melanoma was performed. Gastroenterologists and Pathologist should be advised about gastric mucosa is one possible site of metastasis, it is not only a primary cancer site.

**Keywords:** Endoscopy, Pathology, Melanoma, Metastasis.

#### INTRODUÇÃO

Segundo dados sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer de 2017, o melanoma é responsável pela maioria das mortes por câncer de pele, e o risco de morte aumenta com a espessura do tumor primário. Os locais mais comuns de metástases à distância são pele, tecidos moles, nódulos linfáticos, pulmão, fígado, cérebro, osso e trato gastrointestinal (TGI).<sup>1</sup> Dessa forma, mesmo que a mucosa gástrica seja um dos locais possíveis de metástase de melanoma, esse é um fenômeno raro.

Em geral, as séries clínicas e de autópsia prevêem a frequência de metástases gástricas entre 0,2% e 0,7% .<sup>2</sup> Entre as neoplasias que podem sofrer metástases para TGI, o melanoma é um dos mais comuns,<sup>3</sup> após câncer de mama, câncer de pulmão e câncer de estômago.<sup>2</sup> O diagnóstico da lesão endoscópica pode acontecer simultaneamente ao primeiro diagnóstico ou muitos anos depois, como sinal de recorrência/recidiva.<sup>3</sup>

O subtipo melanoma lentiginoso acral mais frequentemente pode metastatizar para o intestino delgado<sup>4</sup> em relação a outros subtipos de melanoma.<sup>5</sup> No TGI, o intestino delgado, o cólon e o estômago são, em ordem de frequência, os locais mais afetados por metástases de melanoma.<sup>3</sup>

#### RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, setenta e oito anos, iniciou quadro de queixas gástricas inespecíficas. Há vinte e três anos, submeteu-se à remoção cirúrgica de um melanoma lentiginoso acral na região plantar do pé esquerdo. Ao exame anatomopatológico, o tumor apresentava nível IV de Clark, 2,2 mm de Breslow e as margens eram livres. Não havia metástases nos 19 linfonodos ressecados (ílica externa e inguino-crural).

**1.** Instituto de Patologia de Araçatuba - Araçatuba, São Paulo - Brasil. **2.** Hospital Santa Casa de Araçatuba, Araçatuba - São Paulo - Brasil. **3.** Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - São José do Rio Preto, São Paulo - Brasil. **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:** 20/04/2018. **Aprovado em:** 20/05/2018.



Há dez anos, ele iniciou múltiplas lesões cutâneas recorrentes, que foram tratadas com remoção cirúrgica. Naquela época, a amputação não foi realizada por uma decisão do próprio paciente. Há três meses, ele apresentou nova metástase cutânea na coxa direita. A tomografia computadorizada de cérebro e tórax não apresentou lesões suspeitas. O ultrassom revelou uma massa abdominal sugerindo conglomerado de linfonodos.

Nesse momento, foi realizada, então amputação do membro. Devido aos sintomas gástricos foi também realizada endoscopia. À endoscopia, observou-se uma lesão ulcerada antral, não pigmentada, com bordas bem definidas, medindo aproximadamente 2 cm, suspeita para adenocarcinoma. Foram realizadas biópsias múltiplas.

À microscopia observou-se uma lesão epitelióide atípica, não pigmentada, disposta em ninhos. À imuno-histoquímica, a neoplasia foi negativa para a pan-citoqueratina (AE1/AE3) e positiva para marcadores melanocíticos (proteína S-100, Melan-A e HMB45). O diagnóstico de metástase gástrica do melanoma acral foi realizado.

## DISCUSSÃO

A primeira descrição da metástase gástrica do melanoma cutâneo foi realizada em 1810.<sup>6</sup> Apesar da baixa frequência, o melanoma é uma das neoplasias que mais comumente metastatizam para o trato gastrointestinal.<sup>3</sup> Os sintomas e achados endoscópicos podem ser muito semelhantes a outros tumores do TGI<sup>3</sup>, a menos que a aparência endoscópica clássica caracterizada por múltiplas lesões pigmentadas com aspecto de olho de touro ou semelhante a alvo sejam encontradas.<sup>7</sup>

Apresentamos um caso de aparência endoscópica incomum de metástase gástrica de melanoma lentiginoso acral. Uma vez que o conhecimento sobre os tipos histológicos de melanoma pode tentar prever os locais potenciais de metástase, o estômago não é comum em caso de melanoma lentiginoso acral.<sup>8</sup>

Os mecanismos da doença metastática no estômago não são claros.<sup>2</sup> Além disso, o melanoma pode ser primário do TGI, o que é ainda mais raro. O tratamento pode ser planejado considerando quimioterapia, ressecção cirúrgica, imunoterapia e suporte clínico.<sup>3</sup> O tratamento cirúrgico mostrou bons resultados,<sup>4</sup> a não ser que a metástase TGI seja um sinal de doença avançada.<sup>2</sup> O prognóstico é ruim, com a média de sobrevida de 4 a 6 meses.<sup>3</sup>

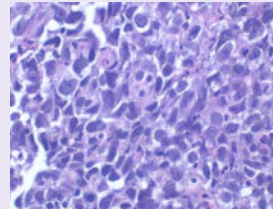
Hoje em dia, necropsias são realizadas apenas em casos raros. Dessa forma, patologistas cirúrgicos jovens não estão acostumados com lesões metastáticas incomuns. Além disso, gastroenterologistas e patologistas devem estar atentos que a mucosa gástrica é um possível local de metástase, não apenas um sítio primário de câncer.



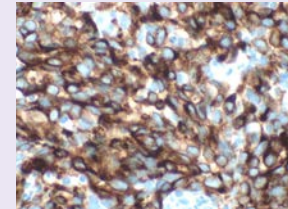
**Figura 1. Produto de amputação.**



**Figura 2. Imagem endoscópica.**



**Figura 3. Neoplasia epitelióide maligna. HE. 400X.**



**Figura 4. Positividade para Melan-A. 400X.**

**Tabela 1. Descrição dos marcadores utilizados no estudo imuno-histoquímico.**

Anticorpo	Clone	Marca	Resultado
Pan-citoceratina	AE1/AE3	Dako	Negativo
Proteína S-100	Policlonal	Dako	Positivo
Melan-A	A103	Dako	Positivo
HMB45	HMB45	Dako	Positivo

## REFERÊNCIAS

1. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging System. Chicago, 2017; 563-85.
2. Weigt J, Malfertheiner P. Metastatic Disease in the Stomach. *Gastrointest Tumors*. 2015;2(2):61-4.
3. Liang KV, Sanderson SO, Nowakowski GS, Arora AS. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4):511-6.
4. Patel K, Ward ST, Packer T et al. Malignant melanoma of the gastrointestinal tract: a case series. *Int J Surg*. 2014;12(5):523-7.
5. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. Pathology and genetics of skin tumors. IARC/WHO classification of tumors. 3rd edition. Lyon: IARC, 2006; 49-120.
6. Ritcher R, Panish J, Berci G. Endoscopic findings in melanoma metastatic to the stomach. *Gastrointest Endosc*. 1972;18(4):172-3.
7. Bresalier RS, Lance MP, editors. Tumors of the small intestine. Atlas of gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 362-78.
8. Schoenewolf NL, Belloni B, Simcock M et al. Clinical implications of distinct metastasizing preferences of different melanoma subtypes. *Eur J Dermatol*. 2014;24(2):236-41

## Colangite esclerosante primária em paciente portador de Colite Ulcerativa – um relato de caso

### Primary sclerosing cholangitis in a patient with Ulcerative Colitis - a case report

HENRIQUE VICTOR RUANI<sup>1</sup>, MARIANA ROSSO FRANCO<sup>2</sup>, FERNANDO SPINOSA SESTI<sup>3</sup>

#### RESUMO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestatática crônica, caracterizada por progressivo processo inflamatório difuso, fibrosante que resulta em estenoses dos ductos biliares intra e extra-hepáticos. É uma doença de etiologia desconhecida com manejo clínico difícil e que não possui cura. Com apresentação variável e média de idade ao diagnóstico na quarta década de vida, predominância levemente masculina, é geralmente associada a doenças inflamatórias intestinais. A síndrome colestatática é uma condição pré-maligna e a maioria dos óbitos decorre de neoplasias como câncer de cólon e colangiocarcinoma. Discorre o caso de um paciente na oitava década de vida, portador de colite ulcerativa, recém-diagnosticado com colangite esclerosante primária, cujo diagnóstico foi firmado pela ressonância magnética de vias biliares, evoluindo de forma satisfatória no decorrer de sua internação, porém com nova recidiva de progressão da doença pós-alta hospitalar.

**Unitermos:** Colangite Esclerosante, Colite Ulcerativa, Colangiocarcinoma

#### SUMMARY

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease characterized by progressive diffuse inflammatory process, resulting in fibrotic strictures of intra bile ducts and extrahepatic. It is a disease of unknown etiology with difficult clinical management and has no cure. With variable presentation and mean age at diagnosis in the fourth decade of life, slightly male dominated, it is usually associated with inflammatory bowel disease. The cholestatic syndrome is a premalignant condition and most of the deaths due to cancers such as colon cancer and cholangiocarcinoma.

Discusses the case of a patient in the eighth decade of life, ulcerative colitis carrier, recently diagnosed with sclerosing primary cholangitis whose diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging of the biliary tract, evolving satisfactorily during their stay, but with a new relapse progression of disease after hospital discharge.

**Keywords:** Cholangitis, Sclerosing, Ulcerative Colitis, Cholangiocarcinoma

#### INTRODUÇÃO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestatática crônica caracterizada por progressivo processo inflamatório difuso, fibrosante, que resulta em estenoses dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, acometendo ou não pequenos ductos<sup>1</sup>.

Foi descrita originalmente pela primeira vez em 1887 pelo Prof. Dr. Carl Ernst Emil Hoffman<sup>2</sup> e, antes da década de 80, era considerada uma entidade nosológica rara, existindo menos de 100 relatos bem documentados na literatura, o que justificou a publicação de casos isolados<sup>3,4</sup>.

A etiologia da CEP é desconhecida, mas existem evidências da importância de fatores genéticos<sup>5</sup>. A predominância do sexo masculino é de aproximadamente 2:1 e a média de idade ao diagnóstico situa-se em torno de 40 anos<sup>6</sup>.

A apresentação clínica da CEP é variável. Atualmente, muitos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico, investigados devido à elevação das enzimas canaliculares, fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (GGT) em exames

**1.** Graduando do Curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Presidente Prudente – UNOESTE – SP. **2.** Médica Especialista em Clínica Médica e Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente – UNOESTE – SP. **3.** Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia, Professor e Mestre na Área pelo HSPE-FMO (Hospital do Servidor Público Estadual) – São Paulo – SP. **Endereço para correspondência:** Henrique Victor Ruani - Rua Olavo Bilac, 767 - Vila Sanches Postigo - Santo Anastácio - SP - CEP 19360-000/ **e-mail:** henriquevictorruani@hotmail.com . **Recebido em:** 25/04/2018. **Aprovado em:** 25/06/2018.

de rotina, tipicamente em adulto jovem do sexo masculino com doença inflamatória intestinal (DII) associada. Os sintomas típicos incluem prurido, dor no quadrante superior direito do abdome, fadiga, perda de peso e episódios de febre e calafrios<sup>7</sup>.

Complicações no curso clínico de pacientes com CEP podem estar presentes pelo desenvolvimento de estenoses dominantes da árvore biliar. Deficiências de vitaminas lipossolúveis e doença óssea osteopênica, bem como implicações de doença hepática avançada, incluindo hipertensão portal com possível sangramento de varizes esofágicas e insuficiência hepática, ocorrem em alguns casos.

A síndrome colestatática é uma condição pré-maligna e a maioria dos óbitos decorre de neoplasias como câncer de cólon e colangiocarcinoma<sup>8</sup>. Este se mantém presente em 7% a 20% dos casos, com óbitos em 5 a 15 anos após o diagnóstico<sup>9</sup>.

Este trabalho tem o objetivo de descrever uma breve revisão e ilustra o relato de um caso clínico de CEP, cuja apresentação típica é fiel à literatura em associação com doença inflamatória intestinal em paciente na oitava década de vida.

## RELATO DE CASO

JAMF, 80 anos, masculino, natural e procedente de Estrela do Norte (SP), aposentado como motorista, casado e católico. Deu entrada no serviço de pronto-socorro do hospital regional de uma cidade de médio porte no interior do Oeste Paulista, no dia 01 de agosto de 2016, com quadro pruriginoso em região glútea, febre aferida de 39,9° C, perda ponderal de 10 kg em 6 meses, associada à hiporexia. Negava etilismo, ex-tabagista 70 anos/maço, fazia uso prévio de Mesalazina 800 mg um comprimido, duas vezes ao dia, para tratamento de colite ulcerativa, alegava dois episódios de coledocolitíase com tratamento endoscópico por CPRE no mesmo ano de 2009, em um intervalo de dezessete dias, referiu ainda colecistectomia por coletitíase em 2011.

Na admissão apresentava-se em regular estado geral, emagrecido, corado, hidratado, acianótico, icterício 2+/4+, febril 39,4 °C, com pressão arterial de 110 por 70 mmHg e 101 batimentos por minuto. Na ausculta pulmonar, murmúrio vesicular presente bilateralmente com estertores crepitantes em base direita. Na ausculta cardiovascular, as bulhas estavam rítmicas normofonéticas em 2 tempos e sem sopros.

Ao exame abdominal, apresentava-se flácido, com ruídos hidroaéreos presentes, indolor à palpação e fígado palpável à 5 cm do rebordo costal, cujas bordas eram rombas e consistência endurecida. O paciente foi internado para investigação diagnóstica do quadro febril, com hipótese diagnóstica elucidada como febre de origem indeterminada.

Permaneceu com quadro febril, sem dor abdominal ou alteração do hábito intestinal, prosseguindo sob investigação. Foram requisitados exames laboratoriais, radiografia de tórax e ecografia de abdômen total, revelando sinais de hepatopatia crônica (fígado de contornos irregulares, dimensões normais, parênquima com ecotextura finamente heterogênea de forma difusa, sem evidências de lesões focais), ausência de dilatação das vias biliares, colédoco de calibre normal e esplenomegalia homogênea. Solicitado também tomografia computadorizada de abdome, sorologias e marcadores de atividade inflamatória.

Admitido na enfermaria da Clínica Médica Geral no 3º dia intra-hospitalar, permanecendo em quadro febril, icterícia 2+/4+, porém estável hemodinamicamente. Queixou-se de sintomas dispepticos do tipo plenitude pós-prandial e eructações, progredindo a perda ponderal.

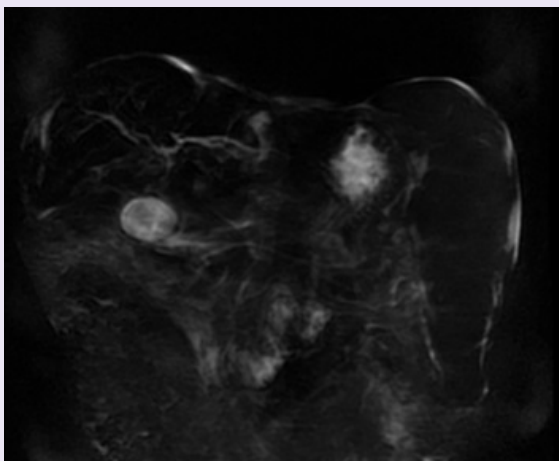
No 7º dia intra-hospitalar, a tomografia computadorizada de abdômen superior evidenciou esplenomegalia homogênea (baço com dimensões aumentadas com contornos lobulados) e sinais relacionados à hepatopatia crônica (fígado de contornos levemente lobulados com sinais de redução volumétrica do seu lobo direito e proeminência do seu lobo esquerdo e caudado, com hipotenuação difusa do seu parênquima sem sinais de lesão focal), sendo postulada a hipótese de CEP.

Foi deliberado discutir o caso junto à equipe médica de Radiologia para avaliação da hipótese diagnóstica, e requisitados novos exames de perfil hepático, além do ecocardiograma transesofágico na suspeita de endocardite. Este exame demonstrou função contrátil do ventrículo esquerdo preservada, insuficiência mitral de grau discreto, presença de placa aterosclerótica em aorta torácica, porém ausência de vegetações valvares tampouco trombos intracavitários.

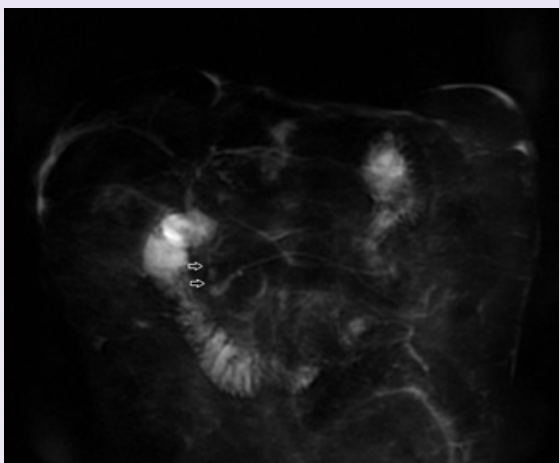
No 8º dia intra-hospitalar, o paciente evoluiu com queixas febris, calafrios e tremores, permanecendo a icterícia e perda ponderal.

No 9º dia intra-hospitalar, após discussão com a equipe de Radiologia, foi descartada a hipótese de hepatocarcinoma devido à ausência de lesão expansiva na tomografia, demandando os anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos com padrão de coloração perinuclear (pANCA) e padrão de coloração granular citoplasmático (cANCA), que resultaram negativos, além da avaliação da equipe de Cirurgia Geral para a decisão de proceder a CPRE ou biópsia hepática. Definiu-se pela realização de colangiressonância para avaliação das vias biliares perante à hipótese diagnóstica de CEP, frente ao quadro clínico do paciente por ser um exame menos invasivo.

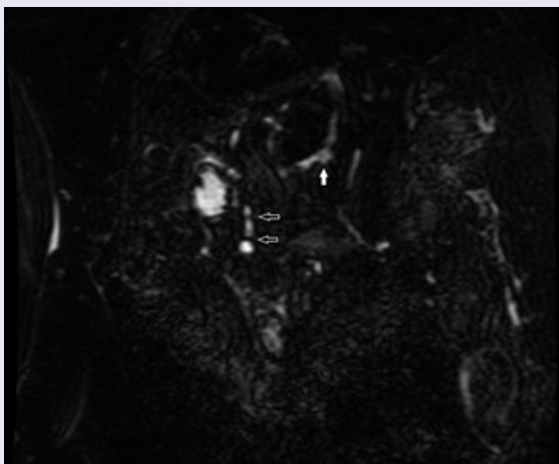
No 11º dia intra-hospitalar, a ressonância magnética de vias biliares evidenciou pontos focais de estreitamento em vias biliares intra e extra-hepáticas, não se caracterizando fatores obstrutivos intrínsecos e extrínsecos, não havendo dilatação das vias biliares



**Figura 1. Nota-se fina lâmina hiperintensa margeando o fígado e o baço, sugerindo ascite de pequena quantidade.**



**Figura 2. Observam-se, próximo à ampola de Vater, os pontos focais de estenoses ductais extra-hepáticas (seta).**



**Figura 3. Notam-se os mesmos pontos focais de estenose ductal (seta), além de via biliar intra-hepática com luz irregular e amorfa (seta preenchida).**

Fonte: Prontuário do paciente.

intra e extra-hepáticas. Notava-se também fina lâmina hiperintensa margeando o fígado e o baço, sugerindo ascite de pequena quantidade. Pelos achados descritos serem compatíveis com a suspeita clínica de CEP, o caso foi novamente debatido junto à equipe médica de Radiologia (figuras 1, 2, 3).

No 13º dia intra-hospitalar, o paciente prosseguiu com considerável melhora do quadro febril, icterícia e sintomas dispépticos.

No 18º dia intra-hospitalar, realizou-se a biópsia hepática. Recebeu alta para acompanhamento ambulatorial no 19º dia intra-hospitalar, com melhora satisfatória do quadro icterício, febril e sem sintomas dispépticos. Até então, sem o resultado da biópsia.

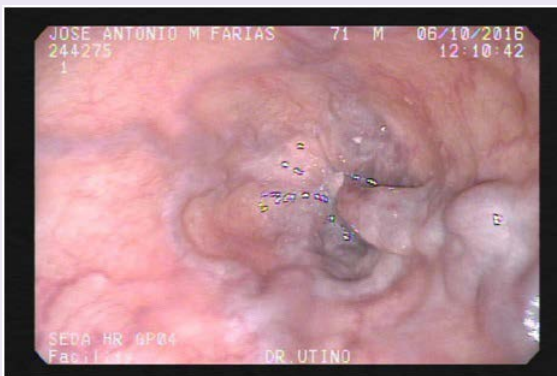
Após 10 dias da alta hospitalar, o anatomopatológico da biópsia hepática constatou fragmento com arquitetura preservada, apresentando espaço-portas alargados, com a proliferação de ductos biliares, além de fibrose moderada, com expansão de septos fibrosos. Havia edema intersticial, com infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, eosinófilos e neutrófilos permeando, por vezes, a parede ductal.

O parênquima hepático apresentava hepatócitos com sinais regenerativos além de esteatose macrofotocelular. Sugeriu-se que os achados eram compatíveis com colangite aguda. Apesar do anatomopatológico conflitante nos estágios iniciais da doença, as alterações podem ser inespecíficas, diagnosticando-se apenas a presença de doença hepatobiliar; porém, frente ao quadro clínico e imaginológico do paciente, a colangiografia foi definitiva para fechar o diagnóstico do paciente, desconsiderando-se o achado da biópsia.

No 2º dia pós-alta hospitalar, o paciente evoluiu com novos quadros febris, ascite importante e icterícia, sucedendo nova internação após o retorno em consulta ambulatorial.

Foi iniciado antibioticoterapia com Cefepime 2g para o tratamento de infecção de corrente sanguínea, uma vez que a Hemocultura resultou positiva para *Staphylococcus epidermidis*. Em toda evolução, os quadros febris cessaram após o início da antibioticoterapia, porém permaneceu a ascite e o quadro icterício.

Foi investigada novamente a hipótese de endocardite, porém o Ecocardiograma Transesofágico sucedeu ausência de vegetações valvares ou trombos intracavitários. Para elucidação diagnóstica de Peritonite Bacteriana Espontânea, foi realizada paracentese do líquido ascítico, porém não houve desenvolvimento de bactérias, descartando de suma maneira essa hipótese. Cogitada a busca ativa de sinais de hipertensão portal que indicassem progressão da doença pela Endoscopia Digestiva Alta, que ilustrou varizes de esôfago de fino e médio calibre (figuras 4 e 5).



**Figuras 4 e 5. Nota-se presença de 3 cordões de fino calibre e 1 cordão varicoso de médio calibre, tortuosos, azulados e sem “Red Spots” em esôfago distal. Não há sinais de sangramento.**

Fonte: Prontuário do paciente.

Em seu último dia de internação, foi ponderada a introdução do Ácido Ursodesoxicólico 300 mg para o manejo do paciente. Recebeu alta no 10º dia de internação, com retorno via ambulatorial para avaliação ativa na busca de câncer color-retal e de vias biliares pela alta probabilidade no desenvolvimento de displasias nesse quadro do paciente.

Os quadros 1, 2 e 3 resumem a relação dos exames laboratoriais e seus respectivos resultados ao longo de toda internação do paciente.

**Quadro 1**

	1º DIH	5º DIH	7º DIH	1º DIH	3º DIH	8º DIH
Hemograma		Anemia normocítica normocrômica	Anemia normocítica normocrômica	Anemia normocítica normocrômica		
Plaquetograma		Plaquetopenia			Discreta plaquetopenia	Plaquetopenia
Leucograma	Neutrofilia absoluta / Monocitose absoluta	Neutrofilia absoluta	Neutrofilia absoluta	Neutrofilia absoluta		Neutrofilia absoluta

Fonte: Prontuário do paciente.

**Quadro 2**

	3º DIH
Anti HIV 1/HIV 2 – Anticorpos contra vírus da imunodeficiência humana do tipo 1e	Não reagente
HbsAg – Detecção qualitativa do antígeno de superfície do vírus da hepatite B	Não reagente
Anti HCV – Detecção qualitativa de anticorpos contra o vírus da hepatite C	Não reagente
Sífilis – VDRL	Não reagente

Fonte: Prontuário do paciente.

**DISCUSSÃO**

A CEP usualmente acomete toda a árvore biliar. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam acometimento isolado dos ductos biliares intra-hepáticos e 5%, apenas dos ductos biliares interlobulares e septais (CEP de pequenos ductos), identificados apenas à biópsia hepática, com colangiografia normal<sup>10</sup>. No contexto clínico do relato à luz da colangiorressonância, o acometimento envolvia toda a árvore biliar, intra e extra-hepática.

A CEP é diagnosticada em pacientes que apresentam colestase clínica e/ou laboratorial associada a um exame de imagem que demonstre alterações nos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos, com estreitamentos multifocais e dilatações segmentares<sup>11</sup>. As imagens da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) são conclusivas para o diagnóstico e mostram áreas irregulares de estenose e dilatações, aspecto em “colar de pérolas” ou “contas de rosário”, da árvore biliar intra e extra-hepática.

A colangiorressonância, por sua vez, pode mostrar ductos periféricos discretamente dilatados e não conectados aos ductos centrais em vários segmentos do fígado. A colangiorressonância, por ser um exame não-invasivo, tem sido mais utilizada na prática que a CPRE, o que foi empregada em nosso paciente, apesar de possuir sensibilidade e especificidade um pouco menor, ambos se equivalem para o diagnóstico<sup>12</sup>.

## Quadro 3

	1º DIH	2º DIH	3º DIH	5º DIH	7º DIH
Na <sup>+</sup>	137 mmol/L			142 mmol/L	140 mmol/L
K <sup>+</sup>	4,10 mmol/L			3,90 mmol/L	4,20 mmol/L
Ca <sup>2+</sup>				1,22 mEq/L	1,27 mEq/L
Mg <sup>+</sup>				1,90 mg/dL	2,00 mg/dL
Ureia	24 mg/dL			25 mg/dL	27 mg/dL
Creatinina	0,60 mg/dL			0,60 mg/dL	0,70 mg/dL
Amilase		61 U/L			
Fosfatase Alcalina		435 U/L			456 U/L
Gama-GT		608 U/L			578 U/L
TGO		81 U/L			103 U/L
TGP		47 U/L			49 U/L
Bilirrubinas totais e frações	BT: 3,60 mg/dL BD: 2,80 mg/dL BI: 0,80 mg/dL				BT: 2,60 mg/dL BD: 1,90 mg/dL BI: 0,70 mg/dL
Proteínas totais e frações			Albumina 2,80 g/dL Globulina 4,00 g/dL		Albumina 2,70 g/dL Globulina 3,80 g/dL
Coagulograma		PLT 160 K/uL TAP 11,4 segundos Atividade de Protrombina 78,1% INR 1,08 TTPA 33,8 segundos Relação 1,25			TAP 10,6 segundos Atividade de Protrombina 97,8% INR 1,01
VHS			74 mm/h		
PCR		65,7 mg/L	81,2 mg/L		

Nos testes hepáticos, a atividade das enzimas canaliculares está aumentada. As aminotransferases estão elevadas na maioria dos pacientes (2 a 3 vezes o normal). O aumento desproporcional destas enzimas pode sugerir a presença de síndrome de sobreposição Colangite Esclerosante Primária-Hepatite Autoimune. Na maioria dos pacientes, as bilirrubinas estão normais ao diagnóstico e há um aumento discreto da IgG em 60% dos pacientes (1,5 vez o normal)<sup>3</sup>. Nosso relato mostrou que durante toda evolução do paciente, além das aminotransferases e enzimas canaliculares, a bilirrubina total e suas frações se mantiveram elevadas, o que poderia sugerir síndrome de overlap; contudo, o pANCA e o cANCA resultaram negativos, afastando de suma maneira essa hipótese.

Autoanticorpos podem estar presentes sem qualquer significado. Não são importantes para o diagnóstico, incluindo o pANCA que é não específico, embora possa chamar a atenção para o envolvimento do cólon na síndrome colestática<sup>11</sup>. Causas secundárias de exclusão obrigatória no diagnóstico diferencial da CEP incluem doenças que apresentam alterações

colangiográficas secundárias à cirurgia prévia na árvore biliar, pancreatites de repetição, quimioterapia intra-arterial e presença de litíase, tanto intra-hepática como coledociana, com infecções de repetição.

Outras associações a serem consideradas no diagnóstico diferencial da CEP com a colangite esclerosante secundária incluem pancreatite autoimune, biliopatia portal, colangite supurativa recorrente, colangiopatia associada à infecção pelo HIV, além de dilatações nas vias biliares, uma vez que a presença de cálculos intra-hepáticos em exame de imagem não descarta o diagnóstico<sup>13</sup>.

Existe uma forte associação entre CEP e DII. Essa associação é observada em 70 a 80% dos pacientes com CEP. A maioria dos casos de DII em pacientes com CEP é de colite ulcerativa (80%), a Doença de Crohn e a colite indeterminada ocorrem em cada 10% dos casos<sup>14</sup>. A associação mais frequente é com a colite ulcerativa, como ilustra a condição de nosso paciente. Assim, a colonoscopia com múltiplas biópsias está sempre indicada

11º DIH	16º DIH	1º DIH	3º DIH	8º DIH
		137 mmol/L	143 mmol/L	139 mmol/L
		4,10 mmol/L	4,60 mmol/L	4,80 mmol/L
			1,23 mEq/L	1,30 mEq/L
			1,90 mg/dL	1,80 mg/dL
		23 mg/dL	21 mg/dL	26 mg/dL
		0,60 mg/dL	0,60 mg/dL	0,60 mg/dL
		87 U/L		
561 U/L		338 U/L		
541 U/L		553 U/L		
123 U/L		102 U/L		
70 U/L		63 U/L		
BT: 2,20 mg/dL BD: 1,50 mg/dL BI: 0,70 mg/dL		BT: 1,40 mg/dL BD: 1,10 mg/dL BI: 0,30 mg/dL		
		Albumina 3,00 g/dL Globulina 3,90 g/dL		
	PLT 130 K/uL TAP 10,9 segundos Atividade de Protrombina 89,7% INR 1,04 TTPA 32,9 segundos Relação 1,22			
		61 mm/h		
		55 mg/L		

Fonte: Prontuário do paciente.

na avaliação inicial de todos os pacientes com CEP, mesmo que assintomáticos. Habitualmente, a DII antecede o aparecimento da CEP em anos, porém a apresentação pode ser concomitante ou anteceder o seu diagnóstico. Naqueles que já têm diagnóstico de DII, a colonoscopia deve ser periódica para rastreamento de carcinomas colônicos<sup>11</sup>. Nesse cenário, a colite ulcerativa antecedeu o aparecimento de CEP em cerca de 7 anos, em que nesse período a DII foi tratada apenas com salicilatos.

Os achados da biópsia podem fazer o diagnóstico da CEP; entretanto, em estágios iniciais da doença, as alterações são inespecíficas, diagnosticando-se apenas a presença de doença hepatobiliar. Apesar de não evidenciado em nosso quadro, a fibrose concêntrica periductal (aspecto em casca de cebola) é característica clássica da CEP, mas seu achado é infrequente, e também pode ser encontrada nas colangites secundárias<sup>15</sup>. A biópsia hepática deve ser sempre realizada naqueles que têm suspeita de CEP de pequenos ductos. Quando se suspeita de CEP de pequenos ductos ou quando há dúvida quanto à presença de síndrome de sobreposição, a biópsia deve ser sempre indicada. Esta situa-

ção é suspeitada quando ocorrem elevações desproporcionais das aminotransferases, especialmente se o fator antinúcleo (FAN) e/ou o anticorpo antimúsculo liso (AML) forem positivos e/ou a IgG sérica estiver aumentada<sup>11</sup>.

Não há opções de tratamento farmacológico que comprovadamente sejam capazes de modificar a história natural da CEP. Entretanto, o ácido ursodesoxicólico (AUDC), um epímero do ácido quenodesoxicólico, tem sido amplamente utilizado no manejo de portadores de CEP desde a década de 90<sup>16</sup>. Portadores de CEP sob tratamento com AUDC devem ser periodicamente monitorados com exame clínico e testes hepáticos habituais, com dois objetivos principais: determinar resposta ao tratamento e identificar eventual progressão da doença<sup>17-19</sup>. É importante ressaltar que a resposta pode ocorrer tardiamente, após dois anos de terapia, e que a suspensão do AUDC pode ocasionar piora clínica e laboratorial significativa<sup>16,20</sup>. Assim, não há evidências de que o AUDC deva ser interrompido na ausência de resposta, exceto nos casos suspeitos de progressão da doença relacionada ao próprio AUDC. Agravamento do prurido e/ou fadiga, piora dos

testes hepáticos de síntese, elevação progressiva da FA sérica e surgimento, aumento ou ruptura de varizes esofagogástricas são indícios de progressão da doença. Os ensaios clínicos randomizados mais robustos<sup>21,22</sup> e duas metanálises concluíram não haver impacto significativo do uso de AUDC na incidência de colangiocarcinoma<sup>23,24</sup>.

O tratamento endoscópico está indicado na presença de estenoses dominantes sintomáticas, que ocorrem entre 10% e 30% dos casos de CEP<sup>25,26</sup>, sendo as localizações habituais o hilo hepático, o hepático comum ou o colédoco. Os pacientes mais propensos a serem beneficiados são os que sofrem de icterícia, piora bioquímica progressiva ou com colangites de repetição, e apresentam estenoses dominantes extra-hepáticas. Sugere-se evitar a CPRE em pacientes com insuficiência hepática avançada em lista de transplante devido ao risco de desencadear deterioração clínica. O tratamento endoscópico não deve atrasar a indicação do transplante hepático por ser o único tratamento que demonstrou alterar a história natural dos pacientes com CEP.

## CONCLUSÃO

A CEP geralmente é diagnosticada na terceira e quinta década de vida, com uma predominância masculina na proporção 2:1; porém, vemos que nosso relato se baseou na descrição de CEP recém-diagnosticada em paciente na oitava década de vida, o que foge da média de idade que consta na literatura. Além disso, apesar da CEP na maioria das vezes ser diagnosticada em pacientes assintomáticos, a sintomatologia do quadro do paciente é fiel à literatura em todos os seus aspectos no que tange ao prurido, emagrecimento, icterícia e febre crônica.

A presença de CEP em pacientes com colite ulcerativa parece ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de displasia e câncer colorretal. Assim, nesse contexto do caso, pacientes com CEP e colite ulcerativa possuem alto risco de neoplasia colorretal; recomenda-se vigilância agressiva com colonoscopias semestrais para pesquisa de displasia. Ademais, é notória a progressão da doença em nosso relato, tanto pela pequena, mas progressiva ascensão das enzimas canaliculares e aminotransferases, quanto da presença de pequena quantidade de líquido ascítico margeando o fígado e o baço diagnosticada na colangiorressonância. Este quadro pode indicar um provável início de hipertensão portal secundariamente a um processo de fibrose, cirrose e futuramente falência hepática. Em síntese, a sobrevida média da maioria dos pacientes com CEP, desde o diagnóstico até a realização do transplante hepático ou a morte, é de até 10 anos.

## REFERÊNCIAS

- Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24(3):377-383.
- Hoffman, CEE. Verschluss der Gallenwege durch Verdickung der Wandungen. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1867; 39(2):206-215.
- Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer

- PJ, Sherlock S. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut*. 1980; 21(10): 870-877.
- Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1995; 332(14):924-933.
- Karlsen TH, Schrupf E, Boberg KM. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(41):5421-5431.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009; 51(2):237-267.
- Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996; 38(4):610-615.
- Mincis M, Mincis R, Calichman S. Colangite esclerosante primária. *GED Gastroenterol endosc dig*. 2008;27(4):101-106.
- de Brito RE, Aires RS. Colangite Esclerosante Primária: Um relato de caso e revisão de literatura. *Estudos*. 2006; 33(11/12): 903-908.
- Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013; 382(9904):1587-1599.
- Chapman R, Fevery J, Kallou A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010; 51(2):660-678.
- Moff SL, Kamel IR, Eustace J, Lawler LP, Kantsevov S, Kallou AN, Thuluvath PJ. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64(2):219-223.
- Abdalain R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology*. 2006; 44(5):1063-1074.
- Nguyen DL, LaRusso NF, Lazaridis KN. In Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*, 11th edition. Cp. 20, pgs 477-88.
- Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(5):1155-1158.
- Chazouillères O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, Couzigou P, Labayle D, Trinchet JC. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 1990; 11(1): 120-123.
- Stanich PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis*. 2011; 43(4): 309-313.
- Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2013; 58(2): 329-334.
- Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(7): 841-846.
- Wunsch E, Trotter J, Milkiewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Hirschfield GM, Barbier O, Milkiewicz P. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2014; 60(3): 931-940.
- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Mooney J, Sargeant C, Braaten J, Bernard T, King D, Miceli E, Schmolz J, Hoskin T, Thapa P, Enders F. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009; 50(3):808-814.
- Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, Bell H, Gangsøy-Kristiansen M, Matre J, Rydning A, Wikman O, Danielsson A, Sandberg-Gertzén H, Ung KA, Eriksson A, Lööf L, Prytz H, Marschall HU, Broomé U. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 129(5): 1464-1472.
- Shi J, Li Z, Zeng X, Lin Y, Xie WF. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res*. 2009; 39(9) 865-873.
- Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34 (8): 901-910.
- Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, Laryea M, Molinari M. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford)*. 2011;13(2):79-90.
- Stiehl A, Rudolph G, Klötters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenosis in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol*. 2002;36(2):151-156.



## Duplo Píloro Adquirido: relato de dois casos

### Acquired Double Pylorus: report of two cases

Leandro Tibúrcio Regina<sup>1</sup>, Luiz Gustavo de Quadros<sup>2,3</sup>, Rodrigo Tadeu Rodrigues Silvestre<sup>1</sup>, Fernando Tadeu Vanucci Coimbra<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Braga<sup>1</sup>, Fernanda Zamperlini<sup>1</sup>, Fernanda Oliveira Azor<sup>1</sup>, Gustavo Henrique Xavier Caseiro<sup>1</sup>, Felipe Campos de Paula<sup>1</sup>, Bruno Piovan Garcia<sup>1</sup>, Nathália Guarnetti de Oliveira Santos<sup>1</sup>, Milton Artur Ruiz<sup>3</sup>

#### RESUMO

O duplo píloro é uma condição rara, caracterizada por uma comunicação secundária entre o estômago e o bulbo duodenal. Sua prevalência varia entre 0,06% e 0,4%, sendo mais comum em homens. Pode ser congênito ou adquirido, neste caso, secundário a complicações da doença ulcerosa péptica. O tratamento incluiu a prescrição de antiácidos e antissecretores, a suspensão do uso de anti-inflamatórios e corticosteroides; nos casos complicados, a cirurgia pode estar indicada. Este artigo relata dois casos de duplo píloro adquirido, diagnosticados em intervalo de dois meses.

**Unitermos:** Duplo Píloro, Endoscopia Digestiva Alta, Relato de Caso, Endoscopia Diagnóstica.

#### SUMMARY

Double pylorus is a rare condition characterized by secondary communication between the stomach and the duodenal bulb. Its prevalence varies from 0.06% to 0.4%, being more common in men. It may be congenital or acquired, in this case, secondary to complications of peptic ulcer disease. Treatment included prescription of antacids and anti-secretors, discontinuation of anti-inflammatory drugs and corticosteroids, and in complicated cases, surgery may be indicated. This article reports two cases of acquired double pylorus diagnosed within two months.

**Keywords:** Double Pylorus, Upper Gastrointestinal Endoscopy, Case Report, Diagnostic Endoscopy.

#### INTRODUÇÃO

Duplo píloro (DP) é uma condição rara, caracterizada pela presença de uma dupla passagem ou um canal pilórico secundário que comunica o estômago ao bulbo duodenal.<sup>1,2</sup> Sua prevalência estimada é entre 0,06% a 0,4% e a

incidência permanece desconhecida, estando relacionado com doenças sistêmicas e com o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).<sup>1,5</sup>

Acomete mais pacientes do sexo masculino, acima dos 50 anos de idade e o local mais comum de ocorrência é na pequena curvatura do antro pré-pilórico.<sup>6,7</sup> Pode ser de origem congênita ou mais comumente secundário a complicações da doença ulcerosa péptica.<sup>8</sup>

Nos casos adquiridos, a úlcera primária pode se localizar tanto no estômago quanto no duodeno<sup>5</sup>. Parte dos pacientes responde bem ao uso de inibidores da bomba de prótons e, nos casos refratários, a gastrectomia pode estar indicada.<sup>13,14</sup> O objetivo desse artigo é relatar dois casos de duplo píloro adquirido.

#### RELATO DE CASO

Caso 1: Paciente do sexo masculino, 73 anos de idade, admitido na unidade de endoscopia devido à queixa de dor epigástrica. Hipertenso controlado, sem história de uso regular de AINEs, etilismo e tabagismo.

Endoscopia realizada em dezembro de 2015 evidenciou uma úlcera em cicatrização Sakita H2, na pequena curvatura do antro pré-pilórico, com formato ovalado, medindo cerca de sete milímetros de diâmetro, além de hérnia hiatal por deslizamento pequeno e pangastrite erosiva acentuada. A pesquisa de *H. pylori* foi positiva. Foi realizado à época tratamento para *H. pylori* e inibidor da bomba de prótons.

Em julho de 2017, retornou para exame de controle que evidenciou retração cicatricial de coloração avermelhada, com bordas hiperemiadas, além de um pólipó sub pediculado, localizado sobre orifício arredondado, medindo cerca de cinco milímetros de diâmetro, justa

**1.** Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto - SP - Brasil. **2.** ABC Medical School - Santo André - SP - Brasil. **3.** Kaiser Clinic, São José do Rio Preto - SP - Brasil. **Endereço para correspondência:** Rua Floriano Peixoto, 765 - apto. 35 - Boa Vista - São José do Rio Preto - SP/**e-mail:** leandromed51@yahoo.com.br **Recebido em:** 25/05/2018. **Aprovado em:** 20/06/2018.



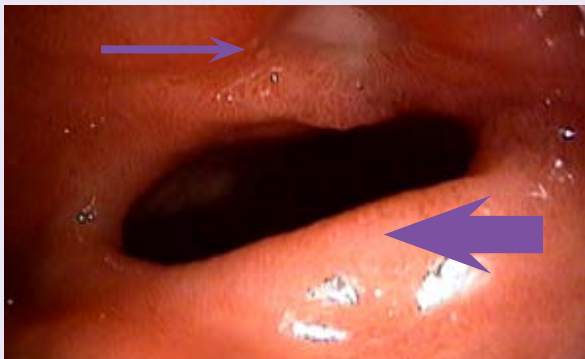
**Figura 1. Pólipo na região pré-pilórica ocultando a fístula.**



**Figura 2. Pinça de biópsia introduzida na fístula, demonstrando a comunicação com o bulbo duodenal.**



**Figura 3. Antro: Píloro (seta fina) e fístula (seta grossa).**



**Figura 4. Úlcera em cicatrização (seta fina) adjacente à fístula (seta grossa).**

pilórico, que se comunicava com o bulbo duodenal (figuras 1 e 2). Foram realizadas biópsias e o estudo histopatológico mostrou pólipo com características hiperplásicas, além de pangastrite crônica leve. A pesquisa de *H. pylori* foi negativa.

Caso 2: Paciente com 50 anos de idade, sexo masculino internado devido a quadro de melena. Hemograma com queda discreta dos níveis de hemoglobina e hematócrito. Sem comorbidades, queixas dispépticas anteriores e relato de uso regular de AINEs ou outras medicações. Etilista social, não tabagista, sem história prévia de sangramento gastrointestinal.

Submetido a exame endoscópico em agosto de 2017 que diagnosticou: esofagite erosiva grau B de Los Angeles e três úlceras Sakita H2/Johnson II.

Na pequena curvatura do antro justa pilórico, adjacente a uma das úlceras, observou-se uma abertura anelar, medindo cerca de vinte milímetros de diâmetro que permitia fácil passagem do aparelho para o bulbo duodenal, configurando o duplo piloro (figuras 3 e 4). O paciente foi submetido a biópsias das úlceras gástricas e o estudo anatomopatológico revelou gastrite crônica moderada e intensa hiperplasia foveolar regenerativa com *H. pylori* negativo.

## DISCUSSÃO

Duplo piloro é uma condição rara caracterizada por comunicação dupla entre o antro gástrico e o bulbo duodenal.<sup>1,2</sup> O primeiro caso foi descrito na literatura por Smith e Tuttle em 1969, denominado de “banda pilórica gastroduodenal”.<sup>3,4</sup>

Desde então, poucos casos têm sido relatados. Com prevalência entre 0,06% e 0,4% e incidência desconhecida, acomete mais homens que mulheres, acima dos 50 anos, numa proporção de 2:1.<sup>5-7</sup>

Também denominado de “pseudo piloro”, “duplo canal pilórico” ou “fístula gastroduodenal peri pilórica”, o DP pode ser de origem congênita ou, mais comumente, adquirido.<sup>8</sup>

O primeiro caso de duplo piloro congênito foi descrito por *Christien et al.* em 1971 e acredita-se que ocorra devido a um erro de canalização durante a fase de desenvolvimento embrionário.<sup>9,10,11</sup>

Seu diagnóstico é baseado na ausência de ulcerações ao exame endoscópico ou radiológico, na presença da camada muscular própria, normal ao exame histológico da ponte de tecido que separa os dois canais, além de história pregressa negativa de doença ulcerosa péptica<sup>12</sup> e da coexistência de outras alterações congênitas, como o pâncreas ectópico.

No caso do DP adquirido, sugere-se que o processo inflamatório, causado por uma úlcera gástrica ou duodenal, cause adesão entre as paredes do estômago e bulbo.<sup>5</sup> A progressão da inflamação leva à perfuração, gerando uma comunicação entre o antro e o bulbo duodenal.<sup>13</sup>

Algumas patologias como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva e insuficiência renal crônica, além de medicações como os corticosteroides e os AINEs, estão relacionadas com a patogênese na medida em que prejudicam os processos de cicatrização e reparação, e também por causarem alterações microcirculatórias.<sup>1</sup>

Os sintomas geralmente estão relacionados com a patologia ulcerosa prévia e, em alguns casos, regredem após a cicatrização dos tecidos e formação da fístula devido à melhora do esvaziamento gástrico.<sup>8,13</sup>

Porém, quando ocorre a fusão entre os dois orifícios, formando um novo e único piloro, pode haver facilitação do refluxo biliar<sup>5</sup> e, conseqüentemente, retorno ou piora dos sintomas dispépticos.

O diagnóstico de DP é feito mais comumente através do exame endoscópico como ocorrido no caso<sup>1</sup>. Retrações cicatriciais, dobras mucosas e lesões polipoides na região do antro podem prejudicar a visualização e dificultar o diagnóstico, principalmente quando o orifício é pequeno.<sup>5</sup>

Recomenda-se, portanto, sempre realizar o exame com insuflação adequada e, em casos selecionados, o exame radiológico contrastado pode contribuir.

Não existe terapia específica para o duplo piloro. Boa parte dos pacientes responde bem ao tratamento com antiácidos e inibidores da bomba de prótons.<sup>14</sup>

A erradicação do *H. pylori*, o controle das doenças de base e a descontinuação do uso de medicações como corticosteroides e AINEs fazem parte das estratégias terapêuticas.<sup>6</sup>

Cerca de 20% dos pacientes mantêm queixas dispépticas e recorrência das úlceras, mesmo com terapia adequada. Nesses casos, o tratamento cirúrgico deve ser considerado.<sup>13</sup>

## CONCLUSÃO

Embora raro, o DP é um diagnóstico que faz parte da rotina de todo serviço de grande volume, devendo-se sempre atentar ao seu diagnóstico e se investigar sua possível causa.

Relatos temporais sobre esta patologia podem contribuir com endoscopistas em formação, chamando suas atenções com relação à imagem desta condição bem como sobre sua origem.

## REFERÊNCIAS

1. Akazawa Y, Misuta T, Osabe M, Nakamura T, Morikawa S, Isomoto H, et al. A case of double pylorus caused by recurrent gastric ulcers: a long-term endoscopic observation. *Dig. dis. sci.* 2005; 50(11):2125-8.
2. Ghahremani GG, Gore RM, Fields WR. Acquired double pylorus due to gastro duodenal fistula complicating peptic ulceration. *Arch. surg.* 1980; 115(2):194-8.
3. Hunt RH, Day RC, Jewell DP. Acquired double pylorus. *Br. med. j.* 1978; 1(6115):759.
4. Smith VM, Tuttle KW. Gastro duodenal (pyloric) band. *Gastroenterology.* 1969; 56 (2):331-6.
5. Hu T-H, Tsai T-L, Hsu C-C, Lu S-N, Hsiao M, Changchien C-S. Clinical characteristics of double pylorus. *Gastrointest. endosc.* 2001; 54(4):464-70.
6. Safatle-Ribeiro AV, Júnior UR, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ. Double pylorus: case report and review of the literature. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo.* 1999; 54(4):131-4.
7. Erturk M. Double pylorus; a complication of gastric ulcer. *Rev. esp. enf. dig.* 2012; 104(6):338-9.
8. Hegedus V, Poulsen PE, Reichardt J. The natural history of the double pylorus. *Radiology.* 1978; 126(1):29-34.
9. Naidoo R, Singh B. Congenital double pylorus. *Case Rep. Gastrointest Med.* 2012; 2012.
10. Durgakeri P, Sarkar A. Double pylorus from a chronic gastric ulcer: an interesting and rare case. *ANZ j. Surg.* 2015; 85(11):884-6.
11. Umar S, Bilal M. Double pylorus: two sides to one story. *Clin Case Rep.* 2016; 4(12):1211-2.
12. Mylonas A, Papaziogas B, Paraskevas G, Fragos E, Gigis P, Papaziogas T. Congenital double pyloric ostium in the adult. *Surg. Endosc.* 2002; 16(11):1639.
13. Lei J-J, Zhou L, Liu Q, Xu C-F. Acquired double pylorus: Clinical and endoscopic characteristics and four-year follow-up observations. *World j. gastroenterol.* 2016; 22(6): 2153.
14. Costa S, Dias VC, Peixoto P, Machado A, Gonçalves R. Double pylorus. *Rev. esp. enferm. dig.* 2015; 107(6):377.

## Diagnóstico e tratamento da esofagite eosinofílica

### Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis

CAROLINE CAPUTO COSTA FUSARO<sup>1</sup>

#### RESUMO

A esofagite eosinofílica (EE), entidade clínico patológica, caracteriza-se por apresentar infiltração de eosinófilos no epitélio esofágico, além de sintomas semelhantes à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Publicações recentes evidenciam que a EE tem sido diagnosticada em pacientes pediátricos e adultos, embora sua epidemiologia ainda não seja bem conhecida. É frequentemente associada à alergia alimentar ou outras doenças atópicas. A fim de se estabelecer o diagnóstico da EE, bem como verificar a resposta ao tratamento, acompanhar a remissão da doença, documentar e dilatar estenoses e avaliar recorrência dos sintomas, alguns exames são solicitados, como a endoscopia digestiva alta com biópsia e o exame histológico da mucosa esofágica. Seu tratamento fundamenta-se em três modalidades: dieta alimentar, terapêutica farmacológica ou, ainda, a dilatação endoscópica. A presente revisão teve como objetivo descrever as formas de diagnóstico, bem como as modalidades de tratamento existentes para os pacientes com EE, contribuindo assim para um melhor entendimento e manejo da doença. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, cuja busca se deu nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, como a Lilacs, Pubmed, Medline e Scielo, durante os meses de janeiro e fevereiro de 2016. As opções de tratamento devem ser utilizadas conforme cada caso, levando em consideração as atopias e as características de cada paciente. Além disso, pode-se perceber que a visão multidisciplinar da doença é primordial em virtude de suas frequentes associações com doenças atópicas.

**Unitermos:** Esofagite, Eosinofílico, Refluxo, Endoscopia.

#### SUMMARY

The eosinophilic esophagitis (EE), clinicopathologic entity is characterized by infiltration of eosinophils present esophageal epithelium. In addition to symptoms similar will gastroesophageal reflux disease (GERD). Recent publications show that EE has been diagnosed in pediatric and adult patients, although its epidemiology is not yet well known. It is often associated with food allergy and other atopic diseases. In order to establish the diagnosis of EE and check the response to treatment, monitor disease remission, document and dilate stenoses and evaluate recurrence of symptoms, some tests are required, such as upper endoscopy with biopsy and histologic examination esophageal mucosa. Your treatment is based on three types, diet, drug therapy or, endoscopic dilation. This review aimed to describe the forms of diagnosis, as well as the existing treatment modalities for patients with EE, thus contributing to a better understanding and management of the disease. This is a literature search, whose search occurred in the Virtual Health Library databases, such as Lilacs, Pubmed, Medline and Scielo during the months of January and February 2016. The treatment options should be used as the case, taking into account atopy and the characteristics of each patient. Moreover, it can be seen that the multidisciplinary approach of the disease is crucial, because of its frequent association with atopic diseases.

**Keywords:** Esophagitis, Eosinophilic, Reflux, Endoscopy.

**1.** Pós-Graduanda em Gastroenterologia pelo IPAMED-MG e em Endoscopia Digestiva pela Suprema – Juiz de Fora – Minas Gerais – Brasil e Pós- Graduada em Hepatologia pela Unifesp – São Paulo – São Paulo- Brasil e Médica da Prefeitura de Uba – Minas Gerais – Brasil. **Endereço para correspondência:** Av. Comendador Jacinto Soares de Souza Lima, 586 /302- Centro - Ubá - MG - Brasil – CEP 36500-091 **e-mail:** carolcaputo200@yahoo.com.br. **Recebido em:** 15/05/2018. **Aprovado em:** 15/06/2018.

## INTRODUÇÃO

A Esofagite Eosinofílica é uma doença emergente, relatada em vários países do mundo e teve seu primeiro caso relatado em 1977.

No entanto, até 1990, a presença de infiltrado eosinofílico era relacionada à DRGE, e apenas em 1993 a doença foi considerada como entidade clínica distinta.

Nos últimos dez anos, vários especialistas, como gastroenterologistas, alergistas e patologistas, têm publicado muitos estudos, consolidando a EE como uma nova e diferente entidade clínico patológica.

A incidência anual da EE é de 12,8 casos por 100.000 habitantes e a prevalência de 43/100.000, atingindo principalmente o sexo masculino. Nos adultos, ela comumente acomete a terceira e quarta décadas de vida, porém pode ocorrer em qualquer faixa etária.

Os autores salientam que não há relação étnica ou racial e, em virtude da falta de mortalidade, a prevalência ao longo do tempo tende a aumentar, ainda que a incidência continue semelhante. Segundo Monteiro *et al.* (2014), existem evidências de que a EE possua forte associação familiar.

A patogênese da EE está relacionada diretamente com atopia e é uma doença crônica e autoimune. Grande parte de seus pacientes apresenta evidências de hipersensibilidade a alimentos/alergênicos aéreos/história de alergias respiratórias, quase sempre estando associados à eosinofilia periférica e ao aumento de IgE (Ridolo *et al.*, 2012).

## METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, foi efetuado um levantamento bibliográfico sobre a esofagite eosinofílica, nas bases de dados da Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed e Medline (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), utilizando os seguintes descritores: esofagite; eosinofílico; refluxo; endoscopia.

O levantamento foi realizado durante os meses de janeiro a fevereiro de 2016, tendo sido selecionados 22 artigos científicos, a partir do ano de publicação de 2003. Além dos artigos foram também utilizadas dissertações e artigos de pesquisa, disponíveis na versão on line.

Na elaboração deste estudo, houve uma grande preocupação de respeitar os direitos autorais, já que a fonte primária é composta de referências bibliográficas.

## DISCUSSÃO

### Quadro clínico

Segundo relatado por Couto *et al.* (2011), apesar da EE cursar, na maioria das vezes, com manifestações clínicas sobreponíveis àquelas do DRGE, elas variam de acordo com a idade.

Em se tratando de lactentes, são sintomas frequentes: a recusa alimentar, vômitos, irritabilidade e má progressão estatura-ponderal; em crianças, a dor abdominal, sintomas de RGE, vômitos, disfagia, aversão à alimentação e também déficit de ganho de peso e crescimento; já em adolescentes, os sintomas predominantes são: disfagia, impacto alimentar no esôfago, náuseas, sintomas de refluxo e dieta bem limitada; nos adultos, a disfagia, o impacto alimentar no esôfago e a pirose são encontrados (Cavichio *et al.*, 2013; Fey *et al.*, 2012; Couto *et al.*, 2011).

Fey *et al.* (2012) e Couto *et al.* (2011) acrescentam ainda alguns sintomas da EE em adultos, como dor no peito, vômitos, náusea, dor epigástrica, sialorreia e dificuldade de deglutição.

Há ainda um subgrupo de pacientes que apresentam sintomas típicos de EE, porém sem refluxo gastroesofágico e com melhora clínica com inibidores de bomba de prótons (IBP), que são os chamados portadores de EE responsiva à PPI (Cavachio *et al.*, 2013).

A ocorrência de um episódio de impacto alimentar grave, que requer extração endoscópica do alimento, refere-se a uma forma frequente de apresentação da doença, especificamente na adolescência. Por esse motivo, deve sempre ser relacionada à suspeição clínica de EE (Couto *et al.*, 2011). Os autores enfatizam que existem pacientes que apresentam sintomas durante muitos anos, incluindo episódios múltiplos de impacto alimentar antes mesmo de se estabelecer o diagnóstico de EE.

Cavichio *et al.* (2013) e Liacouras *et al.* (2011) relatam que, frequentemente, surgem os aspectos endoscópicos nesses pacientes, apesar de não serem patognomônicos, como friabilidade da mucosa do esôfago, estrias longitudinais, ponteados ou exsudados esbranquiçados, anéis concêntricos (traqueatização/felinização), mucosa tipo “papel crepe”, estreitamentos proximais, anel de Schatzki e ausência da rede vascular.

E, mesmo que nenhuma das alterações endoscópicas seja patognomônica, qualquer um dos achados mencionados em paciente com clínica de disfagia e/ou impacto alimentar, deverá levantar forte suspeição de se tratar de uma EE.

No sul do Brasil, um estudo retrospectivo realizado por Ferreira *et al.* (2008), envolvendo 29 pacientes com média

de idade de 7 anos (76% meninos), evidenciou-se 24% com endoscopia normal, 47% com linhas verticais, 41% com placas ou pontilhado branco e apenas 7% apresentavam anéis concêntricos. Vários pacientes tinham mais do que um achado como, por exemplo, placas brancas e sulcos verticais.

Fey *et al.* (2012) descrevem ainda a existência de sintomas respiratórios como tosse, sinusite e pneumonia e esclarecem que os pacientes, com EE, apresentam, geralmente, vários desses sintomas associados.

## DIAGNÓSTICO

Dias *et al.* (2012) relatam que os critérios diagnósticos da EE encontram-se em constante mudança e, por esse motivo, seu diagnóstico não deve ser baseado apenas em sintomas.

A história clínica e os exames complementares como a endoscopia digestiva alta (EDA), com análise dos fragmentos da mucosa esofágica obtidos por biópsia, que mostra a presença de eosinófilos, são alguns dos métodos diagnósticos utilizados na investigação da EE. A EDA é um exame complementar imprescindível no diagnóstico da EE.

No entanto, os achados endoscópicos, geralmente, podem ser inespecíficos e semelhantes a outras enfermidades vistas no esôfago (Cavichio *et al.*, 2013). Fundamental enfatizar que a presença ou ausência desses achados é importante para o gastroenterologista não só para o diagnóstico e controle de tratamento, mas também para guiar as biópsias.

Fey *et al.* (2012) salientam que a endoscopia pode ser normal entre 18% e 42% dos casos ou ainda apresentar alterações comuns a outras patologias.

O estudo de Liacouras *et al.* (2005) reportou retrospectivamente um total de 381 pacientes pediátricos (66% meninos, idade 9.1 + 3.1 anos) diagnosticados como EE; 312 se apresentaram com sintomas de refluxo gastroesofágico e 69 com disfagia. Endoscopicamente, 68% dos pacientes apresentaram esôfago anormal; 41% tinham linhas verticais, 12% anéis concêntricos e 15% tinham pontilhado branco. Apenas 32% apresentavam um esôfago de aparência normal. A média de eosinófilos (por 400 x cga) proximal e distal foi de 23.3 + 10.5 e 38.7 + 13.3, respectivamente.

A biópsia da mucosa esofágica, conforme descrito por Couto *et al.* (2011), deverá cobrir os três terços do esôfago, mesmo diante da ausência de alterações macroscópicas, e deverá ter um número aconselhado de seis amostras, uma vez que a sensibilidade é bastante superior quando se eleva o número de biópsias. Além da contagem de eosinófilos, outras características histológicas servem de apoio ao diagnóstico

da EE, como a presença de microabscessos, hiperplasia da camada basal, alongamento papilar, entre outros. Dias *et al.* (2012) descrevem que um número menor de biópsias pode perder zonas com eosinofilia e não fazer o diagnóstico por erro de amostragem.

De acordo com o último *guideline*, devem ser obtidas 2 a 4 biópsias do esôfago proximal e distal. Além disso, há a necessidade de repetidas endoscopias, em intervalos apropriados, a fim de investigar se a inflamação desapareceu com a terapia iniciada (Liacouras *et al.*, 2011).

Alguns autores recomendam a repetição da endoscopia a cada 12 semanas, depois da instituição da dieta ou da medicação. Tal intervalo proporciona tempo suficiente para o desenvolvimento de uma resposta. No entanto, respostas incompletas são difíceis de interpretar, o que requer extensão do tratamento e a realização de repetidas endoscopias com biópsias antes de trocar a conduta (Dias *et al.*, 2012).

Apesar da detecção de eosinófilos ser importante para o diagnóstico da EE, existem algumas limitações, uma vez que há padronização quanto ao tamanho do campo e, por vezes, os estudos não mencionam esse parâmetro. Sendo assim, é fundamental a correlação entre os achados histopatológicos da biópsia de esôfago e a história clínica.

Outros métodos diagnósticos, como a radiografia (EED) e a mensuração da IgE total, não são realizados rotineiramente na investigação desses casos. E por outro lado, recomenda-se a pH-metria para estabelecer o diagnóstico da EE, excluindo a existência de refluxo RGE (Cavichio *et al.*, 2013; Couto *et al.*, 2011; Piedade; Gaspar, 2009).

Apesar da realização de um trânsito esôfago-gástrico e/ou de uma manometria esofágica nestes pacientes não fazer parte da abordagem diagnóstica, elas se justificam nos adolescentes ou adultos, nos quais a disfagia, caso seja grave, constitua o principal sintoma de apresentação da doença.

Os resultados obtidos em manometrias esofágicas realizadas em adultos são bastante variáveis e envolvem achados que vão desde uma peristalse normal a ineficaz (particularmente após as refeições), incluindo espasmos esofágicos difusos, acalasia, aperistalse, alterações motoras não específicas e contrações de grande amplitude, sobretudo no esôfago distal (Piedade; Gaspar, 2009).

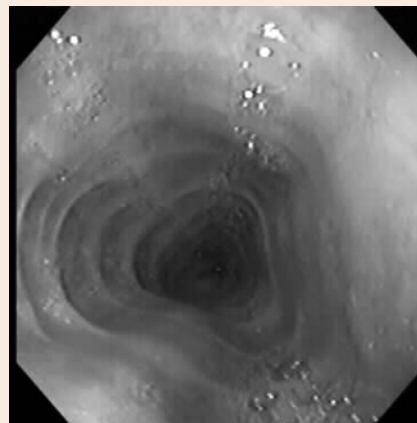
Os testes cutâneos (TC) e a mensuração da IgE específica são indicados para a identificação dos alérgenos alimentares implicados na etiologia da EE, de maneira a definir quais alimentos serão eliminados da dieta e a ordem de reintrodução (Cavichio *et al.*, 2013).

Sousa *et al.* (2013) e Couto *et al.* (2011) descrevem que os TC por picada (TCP), com leitura imediata, aos 15-20 min. São indicados para a avaliação da sensibilização a alergênicos mediada por IgE, sendo inclusive os que possuem maior sensibilidade. Entre os alimentos que parecem estar implicados um mecanismo mediado por IgE estão o leite de vaca, ovo, soja, amendoim, trigo, arroz, marisco, peixe, tomate, leguminosas (ervilhas e feijão), carne de vaca e carne de frango/galinha. Quanto aos testes epicutâneos, com leitura tardia às 48 e 96 horas, segundo Sousa *et al.* (2013), possibilitam a detecção da sensibilização mediada por células a alimentos, como o leite de vaca, o ovo, o trigo, o milho, o arroz, a aveia, a soja, a batata, a carne de vaca e a carne de frango/galinha.

Para os autores, a associação dos TCP com os testes epicutâneos sugere aumento na detecção de sensibilização para os alimentos mais relacionados à EE e possui um bom valor preditivo negativo (88-100%) para todos os alimentos exceto para o leite (41%). De acordo com Couto *et al.* (2011), a avaliação laboratorial desses pacientes não apresenta valor diagnóstico; porém há dois parâmetros que poderão ser informativos: a eosinofilia periférica, que acontece em até cerca de 50% dos casos, podendo suportar a evidência de EE, e o grau de compromisso dos tecidos,

todavia corresponde a um parâmetro não específico não sendo, dessa forma, diagnóstico. Além disso, não se sabe ainda se poderá relacionar-se com a atividade da doença.

Quanto ao nível de IgE total, ele aparece em grande parte dos pacientes (60% a 78%); no entanto, igualmente também não



**Figura 2.**  
**Anéis**  
**concêntricos**  
**na mucosa**  
**esofágica**  
**na EE.**

Fonte: Dias *et al.* (2012)

está definido até a data se poderá servir como marcador de evolução ou remissão da doença (Sousa *et al.*, 2013).

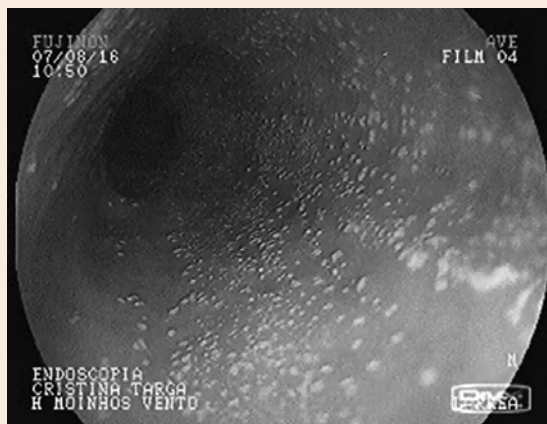
### Diagnósticos Diferenciais

Cavichio *et al.* (2013) salientam que, além da DRGE e da alergia alimentar, no diagnóstico diferencial da EE, devem ainda ser considerados a doença de Crohn, a síndrome hipereosinofílica, a gastroenterite eosinofílica, a estenose esofágica, a esofagite iatrogênica, as infecções (virais, por herpes ou citomegalovírus, e fúngicas, por *Candida albicans*) e as doenças do tecido conjuntivo.

### TRATAMENTO

Segundo Sousa *et al.* (2013) e Cavichio *et al.* (2013), a importância de tratar os pacientes com EE prende-se a três vertentes: melhoria da qualidade de vida, redução do risco de lesões esofágicas graves, que levam ao impacto alimentar, e prevenção da lesão do órgão. O tratamento envolve a dieta alimentar, o tratamento farmacológico e o tratamento endoscópico. A dieta alimentar deve ser realizada, objetivando eliminar o alérgeno envolvido, quando conhecido, ou ainda pode utilizar uma fórmula de aminoácidos, que apresenta certa eficácia na indução de remissão clínica e histológica da doença (Cavichio *et al.*, 2013; Fey *et al.*, 2012).

Há três tipos de dietas de evicção, segundo exposto por Sousa *et al.* (2013), a dieta de evicção dos alimentos reconhecidos como mais alergênicos como leite, ovo, peixe, marisco, frutos secos, amendoim, soja e trigo (eficácia 74%); a dieta orientada pelos resultados da avaliação alergológica



**Figura 1.**  
**Pontilhado**  
**branco na**  
**mucosa**  
**esofágica.**

Fonte: Dias *et al.* (2012)

(eficácia 76%) e a dieta elementar, baseada numa fórmula de aminoácidos (eficácia 88% a 100%). Na população infantil, nos últimos anos, a eficácia clínica e histológica destas dietas tem sido percebida. Num estudo realizado por Gonsalves *et al.* (2008) com adultos, identificou-se que a dieta de evicção dos alimentos reconhecidos como mais alergênicos possuía eficácia de 78%.

Apesar de ser a mais eficaz entre as crianças, a dieta elementar também é a mais difícil de cumprir, em virtude das restrições alimentares subjacentes e também pela necessidade de ingestão de grandes volumes de fórmulas elementares, a fim de evitar déficits calóricos/nutricionais. Os alimentos devem ser reintroduzidos, de forma gradual, sendo necessário levar em consideração a possibilidade de uma reação imediata, a recorrência da EE, o valor nutricional dos alimentos implicados e o desejo dos pacientes de ingerir alimentos. Alguns alimentos podem ser evitados de forma permanente.

Por esse motivo, torna-se de grande importância que tais dietas sejam orientadas por uma equipe multidisciplinar que envolva um médico imunoalergologista com experiência em alergia alimentar e um dietista/nutricionista (Lieberman; Chehade, 2012).

Couto *et al.* (2011) e Fey *et al.* (2012) salientam que, em relação à supressão ácida, o diagnóstico de EE pressupõe a intervenção prévia que envolve um ciclo empírico de terapêutica antiácida em doses elevadas (2 mg/kg/dia, até um máximo de 40-80 mg/dia), que talvez não será eficaz no controle dos sintomas.

Contudo, a supressão ácida pode ser eficaz em pacientes com EE estabelecida, uma vez que a inflamação pode tornar o esôfago mais sensível à exposição ácida fisiológica. Em contrapartida, alguns pacientes poderão apresentar refluxo concomitantemente e, portanto, se beneficiar dessa terapêutica, devendo ser sempre encarada como adjuvante e nunca como terapêutica primária.

Autores afirmam que a corticoterapia tópica tem sido utilizada com evidências de uma boa resolução clínica e histológica, quando os testes alergológicos não são suficientes para identificar alimentos potencialmente implicados. Trata-se de uma terapêutica bem tolerada, porém que se associa a um alto percentual (até 50%) de recidivas após interrupção, obrigando à sua restituição (Couto *et al.*, 2011; Remedios *et al.*, 2006).

Apesar de não haver formulação aprovada especificamente para a EE, a fluticasona (em inalador pressurizado deglutida), em doses de 440 µg, 2 a 4 vezes ao dia para crianças; adolescentes/adultos, a dose é de 440-880 µg,

2 vezes por dia, durante 6 a 8 semanas (Liacouras *et al.*, 2011); a budesonida (suspensão oral viscosa em doses de 1 a 2 mg/dia, associada a 5 g de sucralose) são utilizadas em crianças e adultos.

Recomenda-se que o paciente não coma e nem beba até 30 minutos após a deglutição (Remedios *et al.*, 2006). No que se refere aos efeitos adversos ainda são desconhecidos, apesar de já relatada a ocorrência de candidíase esofágica (15%) e esofagite herpética (Remedios *et al.*, 2006). Após a obtenção de uma melhoria clínico patológica, pode haver necessidade de se manter a corticoterapia tópica a longo prazo. No entanto, deve ser analisado caso a caso, conforme a gravidade da doença.

A corticoterapia sistêmica é bastante eficaz, especificamente a prednisolona (dose de 1 a 2 mg/kg/dia, no máximo até 60 mg/dia), que deve ser usada em situações nas quais o alívio sintomático seja urgente, como nos casos de disfagia grave, esôfago com calibre diminuído sem indicação para dilatação esofágica por risco de perfuração, perda de peso, incapacidade de ingestão de alimentos (Sousa *et al.*, 2013; Couto *et al.*, 2011).

Porém, em virtude de seus efeitos secundários estarem associados à elevada eficácia clínica e histológica, sua terapia não está recomendada a longo prazo.

Fey *et al.* (2012) relatam a eficiência de drogas antagonistas dos receptores de leucotrienos, como o motelucaste, que proporciona significativa melhora clínica, porém sem comprovação de cura histológica. Attwood *et al.* (2003) utilizaram o montelucaste (em doses de 20 a 40 mg/dia), em 12 adultos com EE, proporcionando o controle clínico da doença, porém não houve clara interferência a nível histológico.

Outra opção terapêutica eficaz e segura que apresenta melhoras clínica e histológica é o mepolizumab, um anticorpo monoclonal, utilizado na terapia parenteral, que neutraliza a IL-5 e reduz a inflamação tecidual esofágica (Fey *et al.*, 2012). Cavichio *et al.* (2013) descrevem ainda que os inibidores da bomba de prótons podem ser úteis nos pacientes com EE e que têm concomitantemente DRGE, bem como num subgrupo de pacientes que apresentam uma eosinofilia esofágica que responde a este grupo de fármacos.

O mecanismo envolvido ainda não é bem conhecido e seu uso nunca deverá ocorrer isoladamente, servindo sempre como coterapia. A dose indicada nas crianças é 1 mg/kg/dia, 2 vezes ao dia e nos adultos, 20-40 mg, uma ou 2 vezes por dia durante 8 a 12 semanas.

Quanto à dilatação esofágica, ela está indicada para pacientes muito assintomáticos, com estreitamento do esôfago



secundário, estenose esofágica e que causem disfagia e impacto alimentar. Contudo, está relacionada ao risco de hemorragia, perfuração e dor torácica.

Nas estenoses menos graves pode, inicialmente, tentar-se uma dieta de evicção ou terapêutica farmacológica antes de um procedimento mais invasivo. No caso de estenoses cerradas, deve proceder-se de imediato à dilatação (Cavichio *et al.*, 2013).

Segundo Couto *et al.* (2011), independentemente do tipo de abordagem terapêutica selecionada, deverá ser realizada, periodicamente, reavaliação endoscópica para avaliar remissão ou recidiva histológica, apesar dos momentos exatos ainda não estarem definidos.

## CONCLUSÃO

Diante da revisão de literatura, pode-se concluir que a EE, uma patologia emergente, caracteriza-se pela infiltração significativa e isolada da mucosa esofágica por eosinófilos associada à sintomatologia clínica de disfunção esofágica. Além disso, é associada com bastante frequência à atopia e à alergia alimentar, o que pode ocasionar implicações significativas na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Muito frequente no sexo masculino, a EE pode ser diagnosticada em qualquer idade, sendo, contudo, mais prevalente na população pediátrica. As respostas alérgicas parecem possuir papel crucial na etiopatogenia da EE e a avaliação alergológica vem assumindo um papel cada vez mais importante na abordagem diagnóstica e terapêutica desses pacientes.

O esteio diagnóstico dessa patologia é a detecção de  $> 15$  eosinófilos por campo de grande ampliação, permitindo ainda o diagnóstico diferencial com outras causas de eosinofilia esofágica, como é o caso da DRGE.

Os dados endoscópicos na EE evidenciam um padrão distinto da doença inflamatória não erosiva, que pode envolver as camadas superficiais ou profundas do esôfago, além de se apresentar com uma ampla diversidade de sintomas. O reconhecimento precoce desses dados e sua variabilidade podem ser responsáveis por um melhor atendimento desses pacientes.

A EDA com biópsias é imprescindível para o diagnóstico e para o acompanhamento desses pacientes. A EE requer um tratamento a longo prazo, sendo várias as formas de intervenção, que se mostram eficazes, desde a restrição alimentar, tratamento farmacológico e dilatação esofágica.

As medidas alergológicas envolvem a eliminação da dieta dos alimentos suspeitos identificados nos testes cutâneos,

ou em alternativa, na realização de dietas oligoantigênicas ou, elementares, seguidas da reintrodução progressiva dos alimentos até que sejam identificados aqueles que condicionam reaparecimento das queixas.

A corticoterapia deglutida apresenta eficácia e é bem tolerada. A resposta é rápida e completa, porém quatro meses depois a recidiva é frequente, principalmente se não houver complemento com medidas de evicção alérgica.

A dilatação endoscópica, em virtude de seu risco de perfuração, deve ser realizada apenas para os casos de estenoses que não tenham respondido à terapêutica médica, incluindo corticoterapia sistêmica.

É de se salientar que, independentemente da terapêutica instituída, a reavaliação endoscópica e histológica desses pacientes são importantíssimos, não apenas para avaliar a eficácia das medidas instituídas, mas também para prevenir possíveis complicações a longo prazo. Percebeu-se a importância de uma equipe multidisciplinar que envolva gastroenterologistas, imunoalergologistas e nutricionistas no tratamento da EE.

Acredita-se que a realização de estudos futuros poderão trazer novas informações sobre o diagnóstico, patogênese, critérios endoscópicos/histológicos, marcadores não invasivos e tratamentos novos e mais eficazes para os pacientes com EE.

## REFERÊNCIAS

1. Monteiro, M. I.; Azevedo, A.; Oliveira, A.; Rocha, C.; Gomes, L.; Cerqueira, R.; Costa, M. Esofagite eosinofílica e alergia alimentar: há ou não relação estabelecida? Caso clínico. GE *Jornal Português de Gastroenterologia*. Volume 21, Issue 2, March–April 2014, Pages 75–79. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0872817814000113>. Acesso em 10 jan 2016.
2. Ridolo E., Montagni M., Olivieri E., Rogkakou A., De'Angelis, G. L., Canonica, G. H. Eosinophilic esophagitis: Which role for food and inhalant allergens? *Asia Pac Allergy*, 2 (4) (2012), pp. 237–241. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486967/>. Acesso em 15 fev 2016.
3. Couto, Mariana; Rodrigues, Susana; Piedade, Susana; Gaspar, Ângela, Morais-Almeida, Mário; Macedo, Guilherme. Esofagite eosinofílica. *Acta Med Port* 2011; 24: 949-960. Disponível em: [actamedicaportuguesa.com/revista/viewArticle.aspx?id=158](http://actamedicaportuguesa.com/revista/viewArticle.aspx?id=158). Acesso em 10 jan 2016.
4. Cavichio, Marcia Wehba Esteves; Silva, Barbara Gonçalves da; Nobre, Fernanda Aimée. Investigação e diagnóstico de esofagite eosinofílica. 2013. Artigo. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/investigacao-e-diagnostico-de-esofagite-e-eosinofilica.aspx>. Acesso em 10 jan 2016.
5. Fey, Lorete Maria Kotze; Serapião, Mônica. Esofagite eosinofílica: revisão de literatura. *Arq. Catarin. Med.* 2012; 41(2): 89-92. Disponível em: <http://www.acm.org.br/revistapdfartigos936.pdf>. Acesso 12 jan 2016.
6. Liacouras C. A., Furuta G. T., Hirano I., Atkins D., Attwood S. E., Bonis P. A., et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus

recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3-20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477849>. Acesso 10 jan 2016.

7. Piedade, Gaspar A. Esofagite eosinofílica. *Rev Port Imunoalergologia.* 2009; 17:215-224. Disponível em: [http://www.spaic.pt/client\\_files/rpia\\_artigos/esofagite-eosinofilica.pdf](http://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/esofagite-eosinofilica.pdf). Acesso em 20 fev 2016.
8. Ferreira CT, Vieira MC, Vieira SM, Silva GS, Yamamoto DR, Silveira TR. Eosinophilic esophagitis in 29 pediatric patients. *Arq Gastroenterol.* 2008;45:141-6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18622469>. Acesso em 15 fev 2016.
9. Dias, Eduardo Montagner; Guedes, Renata Rostirola; Adami, Marina Rossato; Ferreira, Cristina Targa. Esofagite eosinofílica: atualização e contribuição da endoscopia. *Boletim Científico de Pediatria - Vol. 1, Nº 1, 2012.* Disponível em: [http://www.sprs.com.br/sprs2013bancoimg131210152113bcped\\_12\\_01\\_05.pdf](http://www.sprs.com.br/sprs2013bancoimg131210152113bcped_12_01_05.pdf). Acesso em 10 jan 2016.
10. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M., Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1198-206. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361045>. Acesso 15 fev 2016.
11. Sousa, Filipa; Costa, Ana Célia; Barbosa, Manuel. Esofagite eosinofílica e alergia. *J Port Gastrenterol.* vol.20 no.1 Lisboa jan. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/ge/v20n1/v20n1a03.pdf>. Acesso em: 10 jan 2016.
12. Sousa, Filipa; Costa, Ana Célia; Barbosa, Manuel. Esofagite eosinofílica e alergia. *J Port Gastrenterol.* vol.20 no.1 Lisboa jan. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/ge/v20n1/v20n1a03.pdf>. Acesso em: 10 jan 2016.
13. Gonsalves N, Yang GB; Doerfler A. A prospective clinical trial of six food elimination diet and reintroduction of causative agents in adults with eosinophilic esophagitis [abst]. *Gastroenterology*, 134 (Suppl. 1) (2008), pp. A104-A105. Disponível em: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(08\)60489-8/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(08)60489-8/abstract). Acesso em 15 fev 2016.
14. Lieberman JA, Chehade M. Eosinophilic esophagitis: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin N Am*, 32 (2012), pp. 67-81.
15. Remedios M., Campbell C., Jones D. M., et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:3-12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377308>. Acesso em 15 fev 2016.

# XVII Semana Brasileira do Aparelho Digestivo

# XVII SBAD

## SEMANA PANAMERICANA DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS | SPED



17 a 20 novembro | 2018 | Transamérica Expo Center | São Paulo | SP

## O EVENTO MAIS COMPLETO E ATUALIZADO DO SETOR

### TEMAS

#### GASTROENTEROLOGIA

1. ERGE refratária
2. Doenças funcionais GI e ROMA IV
3. EII: Como escolher o biológico?
4. Doença Hepática gordura não alcoólica.
5. Helicobacter pylori refractário ao tratamento tradicional

#### ENDOSCOPIA

1. Doença de refluxo gastroesofágico
2. Estenoses malignas e benignas bilio-pancreáticas
3. Pólipos de cólon e lesões preneoplásicas
4. Neoplasias de esôfago e estômago
5. Interface entre endoscopia e cirurgia

#### CIRURGIA

1. ERGE – Doença de refluxo gastroesofágico
2. Câncer do Aparelho Digestivo
3. Transplantes Intestinais
4. Hérnias
5. Emergências Médicas



PRÓXIMO VENCIMENTO  
COM DESCONTO

# 15 / 08

### INSCRIÇÕES

	Até 15/08/2018	Até 18/10/2018	De 19/10/2018 até evento
Médicos Sócios FBG, SOBED, CBCD, OPGE, SIED	R\$1.100,00	R\$1.200,00	R\$1.400,00
Médicos Não Sócios	R\$1.700,00	R\$1.800,00	R\$2.000,00
Médicos Residentes, Jovem Gastro, Pós-graduandos e outros profissionais da área de saúde	R\$650,00	R\$700,00	R\$800,00
Estudantes de Medicina / Participante de Ligas Acadêmicas de Gastroenterologia, Endoscopia ou Cirurgia do Aparelho Digestivo	R\$450,00	R\$500,00	R\$550,00

[www.sbad2018.com.br](http://www.sbad2018.com.br)

Realização



Gerenciamento



Agência de Turismo



# Melhora dos sintomas associados a uma microbiota "doente"

- Diarréia □ Constipação □ Dor Abdominal
- Alteração na imunidade □ Doenças inflamatórias intestinais



Exclusivo mix simbiótico com 4 cepas e FOS<sup>1</sup>

Apresentações com 15 sachês. Uso diário de 1 a 2 sachês/dia.<sup>1</sup>



Exclusivo mix probiótico com 4 cepas<sup>2</sup>

Apresentações com 15/30 sachês. Uso diário de 1 a 2 sachês/dia.<sup>2</sup>



A escolha do produto está baseada na ingestão de Fibras Prebióticas diárias do paciente

4 Cepas

4 Bi de UFC

FOS

4 Cepas

4 Bi de UFC

**SIMBIOFLORA®** é composto por uma formulação de frutooligossacarídeo (prebiótico), *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium lactis* (probióticos). *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium lactis* contribuem para o equilíbrio da flora intestinal. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis. **Consumir somente a quantidade indicada na embalagem. Gestantes, nutrizes e crianças somente devem consumir esses produtos sob orientação de nutricionista ou médico. O CONSUMO DESTE PRODUTO DEVE SER ACOMPANHADO DA INGESTÃO DE LÍQUIDOS. NÃO CONTÉM GLÚTEN.** Reg. MS. 6.7239.0004. **PROBIATOP®** é composto por uma formulação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium lactis* (probióticos). *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium lactis* contribuem para o equilíbrio da flora intestinal. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis. **Consumir somente a quantidade indicada na embalagem. Gestantes, nutrizes e crianças somente devem consumir esse produto sob orientação de nutricionista ou médico. O CONSUMO DESTE PRODUTO DEVE SER ACOMPANHADO DA INGESTÃO DE LÍQUIDOS. NÃO CONTÉM GLÚTEN.** Reg. MS. 6.7239.0003 REFERÊNCIAS: 1. Rótulo do produto Simbioflora. 2. Rótulo do produto Probiatop.



Abril/2018

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM | FARMA®  
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE