

ASTM CODENT GAEDOW 35(2): 41-88 ISSN 0101-7772

# GED

Gastroenterologia  
Endoscopia Digestiva

Volume 35 - Número 2 - Abril/ Junho, 2016

Órgão oficial da



Sociedade Brasileira de História da Digestão e Neurogastroenterologia

# ANÚNCIO FARMOQUÍMICA



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

---

#### Indexada nas seguintes bases de dados

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

---

#### Editor Chefe

Paulo Roberto Arruda Alves (SP)

---

#### Editores Responsáveis

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

---

#### Editores Associados

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

---

#### Conselho Editorial – Brasil

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

---

#### Editores Internacionais

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

---

#### Expediente Editorial

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

---

#### Editoração Eletrônica, Distribuição, Impressão e Publicidade

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

# ANÚNCIO DIGEDRAT

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED)



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

## FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA (FBG)



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

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH)



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

## COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA (CBCD)



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

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE MOTILIDADE DIGESTIVA E NEUROGASTROENTEROLOGIA (SBMD)



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

# ANÚNCIO ACHÉ

# Informações aos Autores

Modificado em setembro de 2012

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

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

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

## CONTEÚDO DA GED

### Editoriais

Destinam-se à apresentação de temas de natureza polêmica, atual e de impacto, nos quais os editores da GED 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

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

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

**Métodos** – Em que se apresentam: a) descrição da amostra utilizada; b) mencionar se há consentimento informado; c) identificação dos métodos, aparelhos e procedimentos utilizados, de modo a permitir a reprodução dos resultados pelos leitores; d) breve descrição e referências de métodos publicados mas não

conhecidos amplamente; e) descrição de métodos novos ou modificados; f) se for o caso, referir a análise estatística utilizada, bem como os programas empregados.

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

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

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

### Exemplos:

1. Artigo padrão em periódico (devem ser listados todos os autores; se houver mais de seis, citar os seis primeiros, seguidos por *et al.*): Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Baggle 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.

UNITED EUROPEAN  
GASTROENTEROLOGY  
**ueg week**

October 15-19, 2016  
Austria Center Vienna



Contando com a presença de mais de 13.000 representantes internacionais, a UEG Week tornou-se o maior e mais prestigiado encontro de gastroenterologia do gênero e é hoje um congresso altamente global, com participantes de mais de 100 países.

Trilhando um caminho de inovação e pesquisa de última geração, a UEG Week é uma oportunidade para apresentar novos trabalhos e refletir sobre a grande variedade de doenças digestivas; aulas de pós-graduação; resumos e cartazes; e transmissões simultâneas, em tempo real, para o público mundial.

Diversos avanços surpreendentes na área de gastroenterologia (GI), novos tratamentos e técnicas de diagnóstico avançadas são apresentados todos os anos na UEG Week e, este ano, meus destaques pessoais da programação incluem a apresentação sobre novos critérios de diagnóstico para distúrbios funcionais de GI e a série de palestras da 'Today's Science,

Tomorrow's Medicine'. Também estou ansioso para a parte prática da programação, que oferecerá aos participantes a oportunidade de observar, aprender, fazer perguntas e realizar técnicas sob a orientação de médicos e enfermeiros nas nossas áreas especiais de aprendizagem de endoscopia, cirurgia e ultrassom.

A UEG Week também contará com premiações e bolsas para pesquisa, excelentes resumos, estrelas em ascensão, estudiosos nacionais e internacionais e cartazes excepcionais, demonstrando o compromisso da UEG com inovação e pesquisas.

Estamos trabalhando em um período inovador e emocionante, com diversos avanços na área de saúde digestiva, e eu aguardo ansiosamente pela UEG Week para observar como a pesquisa e a inovação estão remodelando a nossa área. Por isso, eu e meus colegas do comitê da UEG convidamos você para a UEG Week 2016 em Viena.

O professor Michael Manns, Presidente da United European Gastroenterology (UEG) e Presidente do Departamento de Gastroenterologia, Hepatologia e Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Hannover, Alemanha, aguarda com expectativa a UEG Week 2016 – o principal encontro de gastroenterologia do mundo.



As inscrições para a UEG Week 2016 estão abertas, com taxas reduzidas até o dia 8 de setembro.



Data para o envio de resumos inéditos: de 15 de agosto à 9 de setembro de 2016.



Para mais informações, visite [www.ueg.eu/week](http://www.ueg.eu/week)



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

#### Artigos de Revisão

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

#### Relato de Caso

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

#### Cartas ao Editor

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

#### Conflito de interesses

Conforme determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 102/2000) e do Conselho Nacional de Saúde (196/96) o(s) autor(es) deve(rão) tornar explícito, por meio de formulário próprio (Divulgação de potencial conflito de interesses), qualquer potencial conflito de interesse relacionado ao artigo submetido.

A presente exigência visa informar sobre relações profissionais e/ou financeiras (como patrocínios e participação societária) com agentes financeiros relacionados aos produtos farmacêuticos ou equipamentos envolvidos no artigo, os quais podem teoricamente influenciar as interpretações deste. A existência ou não de conflito de interesses declarado estará ao final de todos os artigos publicados.

#### Bioética de experimentos com seres humanos

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

#### Bioética de experimentos com animais

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

#### Ensaio clínicos

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 ([ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)).

Mensagem aos editores com identificação dos autores deve ser enviada, acompanhada dos endereços convencional e eletrônico e de informações sobre o formato utilizado.

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

## XV Semana Brasileira do Aparelho Digestivo

# XV SBAD

29 de Outubro a 02 de Novembro de 2016  
ExpoMinas | Belo Horizonte | MG



Submeta seu trabalho até o dia **01 de Junho**

Realização



Gerenciamento



Agência de Viagem



Acesse o site [sbad2016.com.br](http://sbad2016.com.br) e faça já a sua inscrição!

# 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 [ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)), which are accepted by the Editorial Board, and which have not been previously or will not be concomitantly published in other journals may be published.

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

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

## GED CONTENTS

### Editorials

Intended to present polemic, current, and impacting topics whenever GED editors feel the need to present their view in a synthetic manner, whether or not such topics are presented in GED published papers. Editorials are written by the editors and/or by Editorial Board members, or by invited specialists.

### Original Articles

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

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

**Methods** – Presenting: a) description of the sample used; b) mention whether or not an informed consent

has been obtained; c) identification of methods, devices, and procedures used in order to permit reproduction of the results by the readers; d) brief description and references to methods that have been published but that are not broadly known; e) description of new methods or of modified methods; f) mention the statistical analysis or the software used, as the case may be.

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

**Discussion** – Emphasis will be given to: a) original and major aspects of the paper, without repetition of the aspects previously presented; b) relevance and limitations of the findings, comparing them to information in the literature; c) connection of the conclusions to the objectives of the study; d) conclusions arising out of the study.

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

### Examples:

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

ampullae. In: Ellis H, editor. Maingot's abdominal operations. New York: Lange Publishers, 1990:1471-2.

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

**Tables** – Tables should have a summarized title, with explanatory comments at the foot of the table. They should be sequentially numbered with Arabic numbers.

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

### Letters to the Editor

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

### Conflict of interests

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

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

### Bioethics of experiments involving human beings

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

### Bioethics of experiments involving animals

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

### Clinical Assays

Article containing results of clinical assays should disclose all

information required for their proper evaluation, as previously established. Authors shall refer to the "CONSORT" ([www.consort-statement.org](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 ([ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)). Messages to the editors with identification of the authors should be sent together with conventional and electronic addresses, and together with information about the format used. The paper shall be sent as an attachment, as a Word for Windows file. Figures shall be in the JPEG or TIFF formats. ■

## Fatores prognósticos de pacientes internados por cirrose hepática no Sul do Brasil

Prognostic factors in patients hospitalized for liver cirrhosis in South of Brazil

Laise Rodrigues Silveira,<sup>1</sup> Betine Pinto Moehlecke Iser,<sup>2</sup> Flavio Bianchini<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A cirrose hepática é uma das doenças crônicas mais prevalentes na população, com alta taxa de morbidade e mortalidade. **Objetivos:** Descrever os fatores prognósticos dos pacientes internados por cirrose hepática em um hospital do Sul de Santa Catarina. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com os pacientes internados por cirrose ou suas complicações no Hospital Nossa Senhora da Conceição no período de 2009 a 2014. Para análise de sobrevida, foi utilizada Regressão de Cox e curvas de Kaplan-Meier. **Resultados:** Foram avaliadas 141 internações por cirrose hepática, referentes a 104 pacientes. Destes, 76,9% eram homens, com média de idade de 56,6 ( $\pm 11,1$ ) anos. As etiologias mais descritas foram a alcoólica e as hepatites virais. Os fatores indicadores de pior prognóstico foram: creatinina do momento da internação (RR: 3,27 – IC: 1,63-6,59), Child C (RR: 5,07 – IC: 1,82-14,09) e as complicações: encefalopatia hepática (RR: 7,04 – IC: 3,45-14,34), ascite (RR: 3,28 – IC: 1,59-6,79), peritonite bacteriana espontânea (RR: 3,46 – IC: 1,72-6,96), síndrome hepatorenal (RR: 4,37 – IC: 2,22-8,63) e choque séptico (RR: 6,57 – IC: 4,43-9,74). A sobrevida dos pacientes foi de 19 dias ( $\pm 1,24$ ). Em análise ajustada, a classificação de Child C reduziu em 85% e a creatinina alterada em 77% a sobrevida dos pacientes. A mortalidade encontrada foi de 23,1%. **Conclusão:** A cirrose hepática apresentou mortalidade de 23,1% entre os pacientes internados. Foram fatores independentes associados a pior prognóstico à creatinina elevada no momento da internação e à classificação de Child C (cirrose descompensada).

**Unitermos:** Cirrose Hepática, Prognóstico, Mortalidade, Ascite, Encefalopatia Hepática.

### SUMMARY

**Background:** Liver cirrhosis is one of the most prevalent chronic disease in clinical practice, with high morbi-mortality rates. **Aim:** To describe the prognostic factors in patients hospitalized for cirrhosis in a Southern hospital of Santa Catarina State. **Methods:** Retrospective cohort study, analyzing the patients hospitalized for cirrhosis or its complications at the Nossa Senhora da Conceição Hospital, during 2009 to 2014. For survival analysis, it was used Cox regression and Kaplan-Meier curves. **Results:** The sample included 141 hospitalizations for cirrhosis, which related to 104 patients. Of these, 76,9% were male, and their mean age was 56,56 years. Alcoholic cirrhosis and viral hepatitis were the most described etiologies. The factors indicating a poorer outcome was: creatinine at the moment of hospitalization (RR: 3,27 – CI: 1,63-6,59), Child C (RR: 5,07 – CI: 1,82-14,09) and the complications: hepatic encephalopathy (RR: 7,04 – CI: 3,45-14,34), ascites (RR: 3,28 – CI: 1,59-6,79), spontaneous bacterial peritonitis (RR: 3,46 – IC: 1,72-6,96), hepatorenal syndrome (RR: 4,37 – IC: 2,22-8,63) and septic shock (RR: 6,57 – IC: 4,43-9,74). The median survival time of patients was 19 days ( $\pm 1,24$ ). In adjusted analysis, the classification Child C reduced patient survival by 85% and the creatinine, 77%. The mortality rate found was 23,1%. **Conclusion:** Liver cirrhosis mortality of 23.1% was found among hospitalized patients. The independent factors associated with worse prognosis were: elevated creatinine at admission and Child C classification (decompensated cirrhosis).

**Keywords:** Liver Cirrhosis, Prognosis, Mortality Rate, Ascites, Hepatic Encephalopathy.

1. Acadêmico de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) – Tubarão – Santa Catarina – Brasil. 2. Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) – Tubarão – Santa Catarina – Brasil. 3. Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) – Tubarão – Santa Catarina – Brasil. **Endereço para correspondência:** Profª. Betine Pinto Moehlecke Iser – Av. José Acácio Moreira, 787 – Bairro Dehon - Tubarão – SC – CEP 88704-900/ **e-mail:** betinee@gmail.com. **Recebido em:** 04/03/2016. **Aprovado em:** 12/05/2016.



## INTRODUÇÃO

A cirrose é o estágio final da doença hepática crônica, resultado de uma agressão ao fígado mantida durante anos, que é caracterizada por fibrose e conversão da arquitetura normal do fígado em nódulos regenerativos. Devido à fibrose e ao aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, o fígado torna-se insuficiente e desenvolve hipertensão portal, fatores predisponentes das complicações da cirrose.<sup>1-4</sup>

As principais complicações que podem ocorrer são: hemorragia digestiva varicosa, encefalopatia hepática, ascite, peritonite bacteriana espontânea, carcinoma hepatocelular e síndrome hepatorenal, que pioram muito o prognóstico dos pacientes.<sup>1-5</sup>

Dentre as várias etiologias existentes para justificar o surgimento de cirrose, destacam-se o alcoolismo, as hepatites virais, as causas biliares e as autoimunes, além de medicamentosa e criptogênica.<sup>1,2,6-8</sup>

A frequência de cada etiologia depende da região do mundo estudada, sendo as hepatites virais e o alcoolismo as mais prevalentes, responsáveis por mais de 65% dos casos na maioria dos estudos.<sup>6-14</sup> A coexistência dessas comorbidades acelera a progressão da doença, o que diminui o período assintomático.<sup>9</sup>

A cirrose hepática é uma das doenças crônicas mais prevalentes no Brasil,<sup>15,16</sup> sendo responsável, em 2010, por mais de 29 mil mortes, número duas vezes maior que o encontrado em 1990.<sup>17</sup> Esse aumento da prevalência pode ser observado por todo o mundo e é consequência do aumento do consumo de álcool e da prevalência das hepatites virais.<sup>17,18</sup> A mortalidade intra-hospitalar da cirrose hepática é pouco descrita na literatura, mas pode atingir valores de até 25%.<sup>6,19</sup>

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) mostrou que a cirrose é uma das doenças crônicas mais prevalentes em nosso meio, com um aumento de 27% entre 2003 e 2008.

A enfermidade acomete 0,14% da população, sendo relatada em 20/10.000 homens e 1/10.000 mulheres em 2008. O pico de prevalência ocorre nos pacientes entre 60 e 69 anos e, em relação ao nível de escolaridade, é 2,74 vezes mais comum entre os pacientes com até três anos de estudo em relação

aos com mais de onze anos.<sup>15</sup> O teste padrão para o diagnóstico da cirrose é a biópsia hepática, na qual se encontram fibrose e nódulos regenerativos.<sup>3</sup> Entretanto, devido a muitos pacientes chegarem ao médico com alterações de coagulação sanguínea, o que contraindica a biópsia, o diagnóstico pode ser realizado com base na história clínica do doente em conjunto com exame físico, achados laboratoriais e ultrassonográficos.<sup>1-3,6,20</sup>

A cirrose hepática pode ser subclassificada em dois estágios clínicos: cirrose compensada ou cirrose descompensada. Na fase compensada, a pressão portal deve ser normal ou abaixo no nível necessário para o desenvolvimento de complicações e o fígado ainda mantém suas funções.

Com a progressão da doença, a pressão portal aumenta e a função hepática diminui, resultando no desenvolvimento de ascite, varizes esofágicas, encefalopatia hepática e icterícia, momento em que há a descompensação da doença.<sup>21-23</sup>

Para classificação e avaliação da cirrose, bem como da reserva funcional hepática, utilizam-se diferentes classificações. Uma das mais empregadas é o Escore de Child-Turcotte-Pugh, que estima o prognóstico dos pacientes cirróticos.<sup>22,23</sup>

Neste, avaliam-se duas variáveis clínicas (ascite e encefalopatia) e três exames laboratoriais (bilirrubina e albumina séricas e tempo de protrombina).<sup>1,10,22,24</sup> As três complicações mais comuns de cirrose são ascite, encefalopatia hepática e varizes esofágicas.<sup>5,8,25</sup>

A ascite é a complicação mais comum, atinge até 60% dos pacientes em 10 anos de curso da doença<sup>25</sup> e está associada à qualidade de vida e prognóstico piores.<sup>5,2</sup> Além disso, pode aumentar a chance de óbito em quase três vezes<sup>6,12</sup> e está associada a uma mortalidade de até 40% em um ano.<sup>1</sup>

Dentre os pacientes com cirrose, aproximadamente 10% desenvolverão peritonite bacteriana espontânea e seu reconhecimento e tratamento precoces podem reduzir sua mortalidade de > 90% para até 20%.<sup>5,26</sup> A encefalopatia hepática, descrita em até 50% dos pacientes com cirrose<sup>6,27,28</sup> está associada a uma mortalidade de até 50% em um ano.<sup>27</sup>

Embora a cirrose seja uma doença crônica bastante prevalente e com altas taxas de morbimortalidade, poucos estudos

nacionais avaliaram as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes em relação ao seu prognóstico. Essa avaliação é importante para auxiliar a equipe médica na conduta terapêutica mais adequada, especialmente para os pacientes com evolução da doença, com complicações e internações hospitalares associadas.

O objetivo deste estudo foi descrever os fatores prognósticos dos pacientes internados por cirrose hepática no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), de Tubarão/SC, bem como suas características sociodemográficas e complicações mais frequentes.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, através da análise dos prontuários das internações com diagnóstico de cirrose ou das suas complicações (CID-10: I85, I85.0, I85.9, K71.1, K74.0, K74.2, K74.5, K74.6 e R18) ocorridas no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) de Tubarão/SC, no período de 1 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2014. Foram excluídas as internações que não apresentavam o Escore de Child-Pugh e o nível de creatinina do paciente no primeiro dia de internação hospitalar.

A coleta de dados iniciou-se após o envio e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNISUL sob o número de parecer 1.049.834, na data 30 de abril de 2015.

A partir da identificação dos pacientes elegíveis ao estudo, seus registros médicos foram acessados pelo prontuário eletrônico no sistema Philips Tasy<sup>®</sup> utilizado pelo HNSC.

As variáveis de interesse ao estudo foram idade, sexo, hábitos de vida, comorbidades, motivo de internação, etiologia da cirrose, estadiamento da classificação de Child-Pugh da internação, local de internação, complicações durante a internação, nível de creatinina do primeiro dia de internação, realização de endoscopia digestiva, realização de ultrassonografia, realização de tomografia computadorizada, tempo de internação e desfecho.

O escore que determina o fator prognóstico (Child) foi calculado com base na combinação de informações clínicas e laboratoriais, segundo os critérios de bilirrubina total, albumina sérica, tempo de protrombina, ascite e encefalopatia hepática.<sup>1</sup>

O somatório da pontuação obtida colocou o paciente em uma das três categorias possíveis: A, B ou C, sendo A cirrose compensada, B a cirrose com reserva hepática limitada e C a cirrose descompensada. Os dados coletados foram armazenados no programa EpiInfo versão 3.5.4, de domínio público. As variáveis quantitativas foram descritas por medidas de tendência central e dispersão dos dados, e as variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa (%) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para verificar associação entre as variáveis foram utilizados o teste do Qui-quadrado para as variáveis qualitativas e o teste t-Student para as análises quantitativas, ou correspondentes não paramétricos. O nível de significância adotado foi de 5%.

A taxa de mortalidade dos pacientes hospitalizados foi calculada considerando o número de óbitos ao final do estudo em relação ao número de pacientes internados no período do estudo. Para avaliação do risco de ocorrência de óbito segundo características sociodemográficas e clínicas dos pacientes, foi feita comparação das taxas de óbito por meio da Razão de Risco (RR) e IC 95%.

A sobrevida foi calculada a partir do momento da internação por cirrose até o desfecho óbito. As censuras incluíram pacientes que permaneceram vivos até o término do estudo.

A análise do tempo de sobrevida foi realizada por meio de curvas de Kaplan-Meier, comparadas pelo teste log-Rank. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para avaliação dos fatores associados à sobrevida, computando-se os Hazard Ratio (HR) com os respectivos IC 95%.

A contribuição de cada variável no modelo foi avaliada pela razão de verossimilhança (-2log L) e nível de significância estatística ao nível de 5%. Inicialmente foram incluídas no modelo múltiplo todas as variáveis com  $p < 0,10$ , e permaneceram aquelas com  $p < 0,05$ . As análises foram realizadas no software Epi Info 3.5.4 e SPSS 18.0.

## RESULTADOS

Foram verificadas 164 internações por cirrose no período do estudo. Após exclusões pela falta de informações sobre Child e creatinina, a amostra do estudo foi constituída por 141 internações, referentes a 104 pacientes cirróticos.

A média de idade dos pacientes internados foi de 56,6 anos (DP ± 11,1), 80 (76,9%) pacientes correspondiam ao gênero masculino e 62 (59,6%) pacientes estavam casados. Em 49% dos prontuários havia registro de uso de bebidas alcoólicas. As principais etiologias da hepatopatia foram atribuídas ao álcool (37,5%) e ao vírus da hepatite C (VHC) (23,1%). As características sociodemográficas dos pacientes podem ser observadas na Tabela 1. As comorbidades mais prevalentes foram diabetes *mellitus* tipo 2 (29,8%) e hipertensão arterial sistêmica (23,1%).

**Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes internados por cirrose hepática no HNSC, Tubarão /SC, de 2009 a 2014.**

Variável	N = 104 n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	80	76,9
Feminino	24	23,1
<b>Estado civil</b>		
Casado	62	59,6
Separado	20	19,2
Solteiro	11	10,6
Víuvo	11	10,6
<b>Raça/Cor</b>		
Branco	99	95,2
Negro	2	1,9
Pardo	2	1,9
Não informado	1	1,0
<b>Escolaridade</b>		
1º completo/incompleto	72	69,2
2º completo/incompleto	22	21,2
3º completo/incompleto	6	5,8
Não informado	4	3,8
<b>Convênio/categoria</b>		
Sistema Único de Saúde	88	84,6
Particular/Convênio	16	25,4
<b>Hábitos</b>		
Álcool	51	49
Tabagismo	20	19,2
Drogas	5	4,8

<b>Comorbidades</b>		
Diabetes <i>Mellitus</i>	31	29,8
Hipertensão Arterial Sistêmica	24	23,1
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	4	3,8
Síndrome da Imunodeficiência Humana	4	3,9
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1	1,0
Insuficiência Renal	1	1,0
<b>Etiologia da Cirrose</b>		
Álcool	39	37,5
Vírus da hepatite C	24	23,1
Criptogênica	12	11,5
Álcool + vírus da hepatite C	7	6,7
Álcool + vírus da hepatite B	4	3,8
Vírus da hepatite B	2	1,9
Cirrose Biliar	1	1,0
Outras	1	1,0
Não Informado	14	13,5

As internações foram classificadas de acordo com o Escore de Child-Pugh, dos quais 20 (14,2%) pertenciam à classe A, 51 (36,2%), à classe B e 70 (49,6%) à classe C. Como observado na tabela 2, ascite e encefalopatia hepática foram os principais motivos das admissões hospitalares dos pacientes hepatopatas.

Durante a hospitalização, 44 (31,2%) pacientes apresentaram complicações. Considerando o total de internações (n=141), em 27 (19,1%) os pacientes apresentaram encefalopatia hepática e em 15 (10,6%), peritonite bacteriana espontânea. Os pacientes podem ter apresentado mais de um motivo de internação e complicação durante a internação.

Quanto aos exames de imagem, 53 (37,6%) realizaram endoscopia digestiva alta. Desses, 43 (81,1%) apresentaram varizes esofágicas e 8 (15,1%), gastropatia da hipertensão portal.

Em relação ao ultrassom de abdome, foi realizado por 55 (39%) dos pacientes, e os achados mais comumente encontrados foram ascite 35 (63,1%) e esplenomegalia 32 (58,2%). A tomografia computadorizada de abdome foi realizada por 16 (11,3%) pacientes, e a alteração mais encontrada foi nódulo hepático em 9 (56,3%) pacientes.

**Tabela 2: Características clínicas das internações por cirrose hepática ocorridas no HNSC de Tubarão/ SC, de 2009 a 2014.**

Variável	N = 104 n	%
<b>Motivo da internação</b>		
Ascite	80	56,7
Encefalopatia hepática	45	31,9
Hemorragia Digestiva Alta	34	24,1
Icterícia	12	8,5
Outras	16	11,3
<b>Motivo da internação</b>		
A - Cirrose compensada	20	14,2
B - Cirrose com reserva hepática limitada	51	36,2
C - Cirrose descompensada	70	49,6
<b>Local de internação</b>		
Enfermaria	129	91,5
Unidade de Terapia Intensiva	12	8,5
<b>Complicações durante a internação</b>		
Sem complicações	97	68,8
Encefalopatia hepática	27	19,1
Peritonite Bacteriana Espontânea	15	10,6
Ascite	13	9,2
Síndrome Hepatorrenal	8	5,7
Infecção Respiratória	7	5,0
Hemorragia digestiva alta	5	3,5
Insuficiência renal aguda	5	3,5
Infecção do Trato Urinário	5	3,5
Choque séptico	3	2,1

O desfecho óbito ocorreu em 24 pacientes, com uma taxa de mortalidade de 23,1%, correspondente a óbito em 17% das internações. Foram comparadas todas as variáveis com a mortalidade (tabela 3). As características sociodemográficas e o motivo da internação não interferiram na mortalidade.

A única comorbidade que aumentou o risco de óbito foi a doença pulmonar obstrutiva crônica. A classificação deChild C aumentou em quatro vezes o risco de óbito (RR= 5,07 IC 95% 1,82-14,09) e a creatinina alterada aumentou em mais

de duas vezes a mortalidade dos pacientes (RR= 3,27 IC 95% 1,63-6,59). Algumas complicações registradas durante a internação também apresentaram relação com a mortalidade, sendo o maior risco para encefalopatia hepática, choque séptico, síndrome hepatorenal, conforme detalhado na tabela 3.

**Tabela 3: Fatores associados a aumento de mortalidade dos pacientes internados por cirrose no HNSC, de 2009 a 2014.**

Fator	Óbito (%)	RR (IC 95%)	Valor p
<b>Creatinina</b>			
Alterada	36,4	3,27 (1,63-6,59)	0,0007*
Normal	11,1		
<b>Child</b>			
C	28,6	5,07 (1,82-14,09)	0,0003*
A+B	5,6		
<b>Motivo da internação</b>			
Ascite			
<i>Sim</i>	18,8	1,27 (0,60-2,70)	0,5316*
<i>Não</i>	14,8		
Hemorragia Digestiva Alta			
<i>Sim</i>	23,5	1,57 (0,74-3,35)	0,2464*
<i>Não</i>	15		
Icterícia			
<i>Sim</i>	8,3	0,47 (0,07-3,17)	0,3576#
<i>Não</i>	17,8		
Encefalopatia Hepática			
<i>Sim</i>	24,4	0,87 (0,88-3,71)	0,1083*
<i>Não</i>	13,5		
Infecção do Trato urinário			
<i>Sim</i>	0	-	0,5688#
<i>Não</i>	17,4		
<b>Complicações</b>			
Peritonite Bacteriana Espontânea			
<i>Sim</i>	46,7	3,46 (1,72-6,96)	0,0045#
<i>Não</i>	13,5		

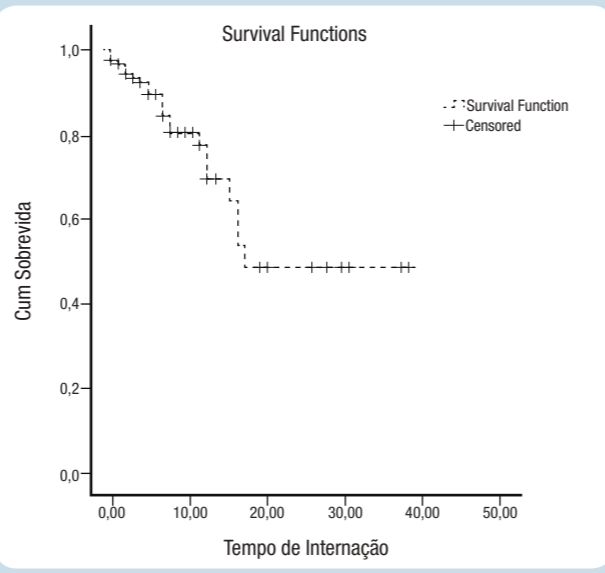
Infeção do Trato Urinário				
Sim	40	2,47	(0,79-7,73)	0,2008*
Não	16,2			
Infeção Respiratória				
Sim	42,9	2,73	(1,07-7,01)	0,0956*
Não	15,7			
Ascite				
Sim	46,2	3,28	(1,59-6,79)	0,0100*
Não	14,1			
Encefalopatia Hepática				
Sim	55,6	7,04	(3,45-14,34)	0,0000*
Não	7,9			
Síndrome Hepatorrenal				
Sim	62,5	4,37	(2,22-8,63)	0,0038*
Não	14,3			
Choque Séptico				
Sim	100	6,57	(4,43-9,74)	0,0044*
Não	15,2			
Hemorragia Digestiva Alta				
Sim	40,0	2,47	(0,79-7,73)	0,2008*
Não	16,2			

\*Teste do Qui - quadrado # Teste Exato de Fisher. Nível de significância: 5%

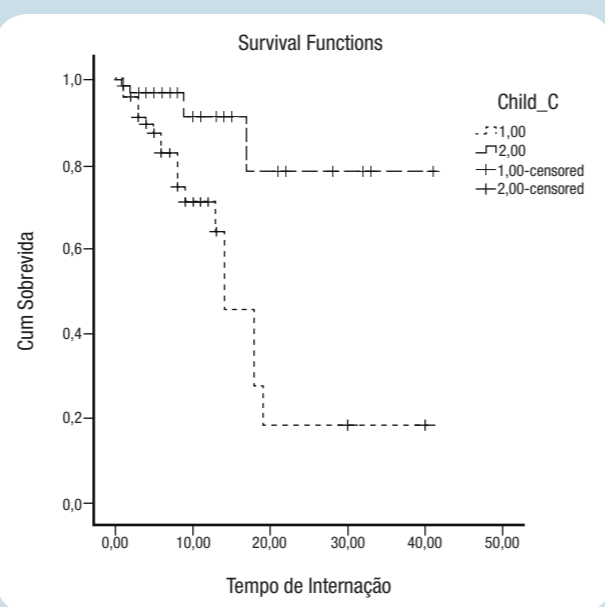
síndrome hepatorenal e doença pulmonar obstrutiva crônica, além de sexo e idade.

No modelo final, a creatinina e o Child permaneceram como fatores associados ao óbito ou preditores independentes de mortalidade (tabela 4). A classificação deChild C reduziu em 85% a sobrevida dos pacientes e a creatinina, 77%.

**Figura 1a – Função de sobrevida dos pacientes internados por cirrose.**



**Figura 1b – Função de sobrevida dos pacientes internados por cirrose, de acordo com a classificação deChild C.**

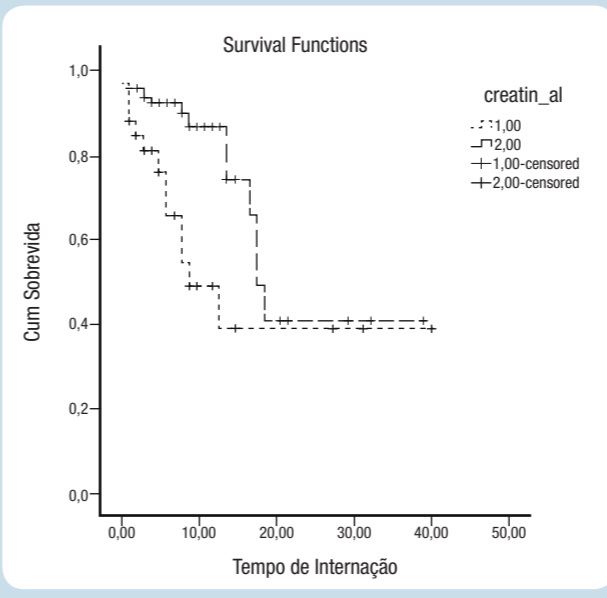


Na análise da sobrevida dos pacientes, considerando os dados censurados em relação ao desfecho óbito e ao tempo de internação, a sobrevida foi de 19 dias ( $\pm 1,24$ ) IC 95% 16,6-21,4 (figuras 1-a, 1-b, 1-c). A sobrevida dos pacientes foi menor para aqueles que tiveram:Child C ( $p=0,0012$ ), creatinina alterada ( $p=0,0021$ ), choque séptico ( $p=0,019$ ), encefalopatia hepática como complicação ( $p=0,011$ ).

A variável que mais contribuiu no modelo foiChild C, com uma mudança significativa na razão de verossimilhança.

Em modelo ajustado por regressão de Cox, foram incluídas todas as variáveis com  $p<0,10$ :Child C, creatinina alterada, choque séptico, encefalopatia hepática como complicação,

**Figura 1c – Função de sobrevida dos pacientes internados por cirrose, de acordo com a presença de alteração na creatinina.**



**Tabela 4. Modelo de Cox para tempo de internação até a ocorrência de óbito em pacientes internados por cirrose hepática no HNSC, Tubarão /SC, de 2009 a 2014.**

Variáveis	HR (IC 95%)	Valor p
<b>Todas com p &lt; 0,10</b>		
Child C	0,20 (0,05-0,75)	0,017
Creatinina alterada	0,22 (0,08-0,55)	0,001
Encefalopatia Hepática – Complicação	0,53 (0,18-1,52)	0,238
Choque séptico	0,93 (0,18 – 4,88)	0,934
Síndrome Hepatorrenal	1,15 (0,34 – 3,86)	0,827
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0,45 (0,10 – 1,93)	0,281
Sexo	1,19 (0,42 – 3,43)	0,743
Idade	1,02 (0,98 – 1,06)	0,429
<b>Modelo final (p&lt;0,05)</b>		
Child C	0,15 (0,05 – 0,46)	0,001
Creatinina	0,23 (0,09 – 0,53)	0,001

**DISCUSSÃO**

O presente estudo encontrou o padrão epidemiológico típico da cirrose hepática, com 76,9% de pacientes do sexo masculino, de idade média de 56,6 anos ( $DP \pm 11,1$ ), resultados semelhantes aos apresentados em outros estudos nacionais<sup>7,26</sup> e internacionais.<sup>27,29</sup> As comorbidades mais prevalentes foram diabetes mellitus (29,8%) e hipertensão arterial sistêmica (23,1%), com frequências semelhantes às descritas na literatura.<sup>27,30-34</sup>

Pesquisas descrevem como a etiologia mais frequentemente encontrada a alcoólica isolada, seguida da infecção pelo VHC, mesmo resultado que foi constatado nesse estudo.<sup>35-37</sup> O consumo de álcool foi relatado em quase metade dos prontuários, característica já verificada em outros estudos internacionais.<sup>18,36</sup>

Tendo em vista o Escore de Child, de maneira semelhante ao encontrado em estudo realizado no mesmo serviço em 2007,<sup>6</sup> a presente pesquisa verificou a seguinte distribuição: 14,2% Child A, 36,2% Child B e 49,6%Child C. Tais valores diferem dos encontrados por uma coorte retrospectiva realizada na Europa com 33,3%, 48,9% e 17,8%, respectivamente.<sup>12</sup>

Esta diferença pode ser justificada pelo modo como foram delineados os estudos: o europeu foi executado com pacientes em ambiente extra-hospitalar, momento em que pacientes geralmente estão compensados, classificados como Child A.<sup>12</sup> Já o presente estudo foi realizado em ambiente hospitalar, ocasião na qual eles se apresentam descompensados, justificando a maior frequência dos Childs B e C.

A cirrose hepática geralmente tem curso indolente e assintomático até o momento em que as suas complicações estejam presentes.<sup>3,21</sup> Na maioria das vezes, a ascite é a primeira e mais comum forma de manifestação da cirrose hepática,<sup>6,11,21,24,25,36</sup> sendo associada a pior prognóstico e qualidade de vida.<sup>5</sup> Esse dado pode ser verificado tanto no presente estudo quanto em estudo anterior realizado em 2007, no mesmo hospital, quando a ascite foi o principal motivo de internação dos pacientes, com 28,4%.<sup>6</sup>

Embora seja a mais comum nos dois estudos, a diferença entre os valores pode ser explicada pela inclusão no estudo atua do CID10 R18, que representa a ascite, o que pode ter abrangido um número maior de pacientes do que o estudo anterior.

Durante a internação dos pacientes com cirrose, o presente estudo encontrou como complicações mais comuns: encefalopatia hepática (19,1%), peritonite bacteriana espontânea (PBE) (10,6%), ascite (9,2%) e síndrome hepatorenal (5,7%); choque séptico ocorreu na minoria dos pacientes (2,1%). Esses dados foram conflitantes com a literatura que, em geral, apresenta a ascite também como a complicação mais frequente, atingindo valores próximos a 40%.<sup>6,36</sup>

Essa diferença pode ser explicada pelo não registro, na coleta de dados, da presença de ascite em todos os pacientes com PBE.

Considerando que todos os pacientes com PBE teriam ascite, a ocorrência de ascite aumentaria para 14,9%. A ocorrência de PBE durante a internação foi semelhante a encontrada em outros estudos nacionais e internacionais, cujos resultados atingiram até 15%.<sup>38-40</sup> A encefalopatia hepática teve prevalência muito semelhante aos estudos citados anteriormente, com 21,6%<sup>6</sup> e 20,4%.<sup>36</sup>

Em oposição a um trabalho executado na Argentina,<sup>25</sup> afirmando que as complicações intra-hospitalares não alteraram a mortalidade, a atual avaliação identificou algumas complicações como indicadores de pior prognóstico. São elas: encefalopatia hepática, choque séptico, síndrome hepatorenal, peritonite bacteriana espontânea e ascite.

A encefalopatia hepática aumentou a chance de óbito em 6,04 vezes em relação aos demais pacientes em estudo, valor muito próximo aos encontrados num estudo realizado na mesma instituição em 2007<sup>6</sup> e num outro estudo multicêntrico feito pela Chronic Liver Failure Consortium (CLIF).<sup>27</sup>

De acordo com a literatura, as infecções bacterianas aumentam a probabilidade de morte em 3,75 vezes dos pacientes com cirrose descompensada.<sup>41</sup> Foi encontrado, nesse estudo, um risco relativo (RR) para óbito referente a choque séptico de 6,57 e uma mortalidade de 100% entre os pacientes que o desenvolveram. Essa taxa costuma ser elevada, em torno de 70-80%.<sup>40,42-44</sup> O valor encontrado no presente estudo provavelmente deve-se ao pequeno número de pacientes que desenvolveram choque séptico.

Por mais que a mortalidade pela peritonite bacteriana espontânea tenha caído nas últimas décadas,<sup>45</sup> o RR encontrado nesse estudo foi de 3,46, com uma mortalidade durante a

internação hospitalar de 46,7%, valores próximos aos citados em outras pesquisas, que variaram entre 22 e 50%.<sup>26,39,40,46,47</sup> Nesse estudo, em relação à síndrome hepatorenal, foi encontrado um RR de 4,37, prevalência de 5,7% e mortalidade de 62,5%, valores semelhantes aos encontrados na literatura.<sup>25,48</sup>

A ascite também aumentou a chance de óbito durante a internação em 2,28 vezes (RR: 3,28). Estes valores são consoantes ao encontrado no mesmo serviço em 2007<sup>6</sup> e ao do estudo europeu,<sup>12</sup> com 2,95 e 2,14, respectivamente. Assim como o descrito por um grupo de pesquisadores argentinos,<sup>25</sup> o vigente estudo não observou relação da mortalidade com idade e sexo dos pacientes.

O atual estudo identificou como preditores independentes de mortalidade a creatinina alterada e a classificação deChild C, fatores que reduziram a sobrevida dos pacientes internados por cirrose em 77% e 85%, respectivamente. No que se refere à creatinina, estudos nacionais e internacionais encontraram valores de risco relativo parecidos, que variaram de 2 a 5,5,<sup>25,34,49</sup> sendo ela caracterizada como fator de risco independente em estudos europeus, tanto em coortes retrospectivas,<sup>12,50</sup> quanto em revisão da literatura.<sup>51</sup>

Em relação aoChild C, outros estudos encontraram associação com o óbito, como a revisão sistemática realizada por pesquisadores americanos,<sup>21</sup> afirmando ou que o escore deChild C é o fator prognóstico mais consistente e mais comumente encontrado na literatura, já descrito anteriormente como fator prognóstico independente para óbito.<sup>25,51,52</sup> Por terem alto valor preditivo e pela facilidade na aplicação, estes fatores deveriam ser utilizados rotineiramente na prática clínica para a avaliação prognóstica dos pacientes.<sup>52</sup>

## CONCLUSÃO

Durante a realização desse trabalho encontrou-se dificuldade com os prontuários preenchidos por médicos não especialistas devido ao não preenchimento completo dos registros e a não solicitação de todos os exames necessários para a avaliação do Child. Além disso, como os pacientes foram selecionados pelo CID da entrada no hospital, pacientes que internaram com outras queixas, além de cirrose ou principais complicações, não foram abrangidos pelo estudo. Devido ao uso de prontuários, o registro em relação à quantidade de

álcool consumida também pode ter sido prejudicado, assim como as outras variáveis como comorbidades, motivo de internação e complicações durante a internação.

Este estudo demonstrou que a cirrose hepática é uma doença prevalente e com alta morbidade e mortalidade. Foram fatores independentes associados a pior prognóstico à creatinina elevada no momento da internação e a classificação deChild C (cirrose descompensada). Conhecendo as características e comportamento da cirrose, o diagnóstico precoce das complicações pode ser feito, e a profilaxia e o tratamento realizados de forma agressiva, diminuindo a mortalidade destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

- de Castro Lima JM, dos Santos AA, de Costa JIF. Gastroenterologia e hepatologia: sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento [Internet]. Edições UFC; 2010. Recuperado de: <http://books.google.com.br/books?id=rmaVkgEACAAJ>
- Pudles E, Defino HLA. Cirrose e suas complicações. In: Medicina Interna de Harrison. 18o ed Rio de Janeiro: AMGH Editora; 2014.
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. The Lancet. 14 de março de 2008;371(9615):838-51.
- Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. abril de 2011;25(2):281-90.
- Bird TG, Ramachandran P, Thomson E. Decompensated liver cirrhosis. Anaesth Intensive Care Med. abril de 2015;16(4):180-5.
- Poffo MR, Sakae TM, Mota A, Souza AR de. Perfil epidemiológico e fatores prognósticos de mortalidade intrahospitalar de pacientes cirróticos internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição. ACM Arq Catarin Med [Internet]. setembro de 2009 [citado 3 de outubro de 2014];38(3). Recuperado de: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=663083&indexSearch=ID>
- Oliveira LCM, Lima PS, Martins BR. Frequência das Causas de Hemorragia Digestiva Alta em Pacientes com Cirrose Hepática Atendidos em um Hospital Universitário. GED Gastroenterol Endosc Dig. 2012;31(1):19-24.
- Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, Loguercio C, Apolone G, Niero M, Abbiati R. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. Gastroenterology. janeiro de 2001;120(1):170-8.
- Andreoli TE. Cirrose Hepática e suas Complicações. In: Cecil, medicina interna básica. 6o ed Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 427-34.
- Fayad, Leonardo. Desempenho de modelos prognósticos como preditores de mortalidade em pacientes com descompensação aguda da cirrose [Internet] [Dissertação]. Universidade do Sul de Santa Catarina; 2013 [citado 10 de fevereiro de 2014]. Recuperado de: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/123104>
- Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2014 [citado 18 de outubro de 2014]. Recuperado de: [http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search\\_result&search=cirrose+hepática&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=cirrose+hepática&selectedTitle=1%7E150)
- Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. Gut. janeiro de 2003;52(1):134-9.
- Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: A large population study. J Hepatol. fevereiro de 2014;60(2):282-9.
- Global Burden of Disease Study Group. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. dezembro de 2012;380(9859):2095-128.
- Barros MB de A, Francisco PMSB, Zanchetta LM, César CLG. Tendências das desigualdades sociais e demográficas na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD: 2003- 2008. Ciênc Amp Saúde Coletiva. setembro de 2011;16(9):3755-68.
- Iida VH, Silva TJA da, Silva ASF da, Silva LFF da, Alves VAF. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. J Bras Patol E Med Lab. fevereiro de 2005;41(1):29-36.
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahrz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, Murray CJL, Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med. 18 de setembro de 2014;12(1):1-24.
- Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: A general population-based study. J Hepatol. novembro de 2008;49(5):732-8.
- Soncini M, Leo P, Triossi O, Breda C, Attili AF, Mondardini A, Federico A, Cosentini A, Tritto G, Bottelli R, Pompeo F,

- Marone GP, Bonazzi P, Magnolia MR, Pietrini L, Proietti M, Belfiori V, Tozzi A, Giglio LA, Muratori R, Bertelè AM, Grasso T, Spadaccini A, Verta M, Ferraris L, Caruso S, Segal R, Brambilla G. Management and outcomes of hepatic cirrhosis: Findings from the RING study. *Hepatology*. novembro de 2006;36(3):176-81.
20. GASTROENTEROLOGIA F-FBD. Cirrose Hepática. In: *Condutas em gastroenterologia*. Revinter; 2004. p. 542-6.
21. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. janeiro de 2006;44(1):217-31.
22. Muir AJ. Understanding the Complexities of Cirrhosis. *Clin Ther*. 1 de agosto de 2015;37(8):1822-36.
23. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 1 de abril de 2010;51(4):1445-9.
24. Gayotto LC da C, ALVES VAF. Cirrose Hepática - Aspectos Gerais. In: *Doenças do fígado e vias biliares*. 1o ed São Paulo: Atheneu; 2001.
25. Vicco MH, Rodeles L, Ferini F, Long AK, Musacchio HM. In-hospital mortality risk factors in patients with ascites due to cirrhosis. *Rev Assoc Médica Bras*. fevereiro de 2015;61(1):35-9.
26. Figueiredo F a. F, Coelho HSM, Soares JAS. Spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis: prevalence, predictive factors and prognosis. *Rev Assoc Médica Bras*. abril de 1999;45(2):128-36.
27. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, Angeli P, Domenicali M, Ginès P, Bernardi M, Arroyo V. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. fevereiro de 2014;60(2):275-81.
28. Riordan SM, Williams R. Treatment of Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 14 de agosto de 1997;337(7):473-9.
29. Kanwal F. Decreasing Mortality in Patients Hospitalized With Cirrhosis. *Gastroenterology*. maio de 2015;148(5):897-900.
30. Blendea MC, Thompson MJ, Malkani S. Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. *Clin Diabetes*. 2 de outubro de 2010;28(4):139-44.
31. Alavian SM, Hajarizadeh B, Nematizadeh F, Larijani B. Prevalence and determinants of diabetes mellitus among Iranian patients with chronic liver disease. *BMC Endocr Disord*. 19 de novembro de 2004;4(1):4.
32. Baig NA, Herrine SK, Rubin R. Liver disease and diabetes mellitus. *Clin Lab Med*. março de 2001;21(1):193-207.
33. Henriksen JH, Moller S. Liver cirrhosis and arterial hypertension. *World J Gastroenterol WJG*. fevereiro de 2006;12(5):678-85.
34. Rocco JR, Soares M. Outcome of patients with cirrhosis admitted to intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva*. março de 2010;22(1):11-8.
35. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. janeiro de 2012;32(1):79-84.
36. Schmidt ML, Barritt AS, Orman ES, Hayashi PH. Decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the United States from 2002 through 2010. *Gastroenterology*. maio de 2015;148(5):967-77.e2.
37. Gonçalves PL, Gonçalves CS, Pereira FEL, Gonçalves PL, Gonçalves CS, Pereira FEL. Mortality from liver cirrhosis in Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. junho de 2014;30(6):1335-40.
38. Lippi G, Danese E, Cervellin G, Montagnana M. Laboratory diagnostics of spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Chim Acta*. 20 de março de 2014;430:164-70.
39. Coral G, Mattos AA de, Damo DF, Viégas AC. Spontaneous bacterial peritonitis: prevalence and prognosis. Experience from a general hospital in Porto Alegre, RS, Brazil (1991-2000). *Arq Gastroenterol*. julho de 2002;39(3):158-62.
40. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 1 de maio de 2012;55(5):1551-61.
41. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. junho de 2014;60(6):1310-24.
42. Plessier A, Denninger M-H, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, Francque S, Bezeaud A, Chauvelot-Moachon L, Lebrec D, Valla DC, Moreau R. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int*. 1 de dezembro de 2003;23(6):440-8.
43. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent J-L, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 1 de dezembro de 2009;50(6):2022-33.
44. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56, Supplement 1:S1-12.
45. Simão A. Síndrome hepatorenal, choque séptico e insuficiência renal como preditores de mortalidade em doentes com peritonite bacteriana espontânea: comentário. *J Port Gastroenterologia*. novembro de 2012;19(6):273-5.
46. Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Cheong HJ. Prognostic Significance of Infection Acquisition Sites in Spontaneous Bacterial Peritonitis: Nosocomial versus Community Acquired. *J Korean Med Sci*. agosto de 2006;21(4):666-71.
47. Simão A. Síndrome hepatorenal, choque séptico e insuficiência renal como preditores de mortalidade em doentes com peritonite bacteriana espontânea: comentário. *J Port Gastroenterologia*. novembro de 2012;19(6):273-5.
48. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci*. abril de 2011;56(4):977-87.
49. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol*. abril de 2012;56(4):810-8.
50. Fichet J, Mercier E, Genée O, Garot D, Legras A, Dequin P-F, Perrotin D. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J Crit Care*. setembro de 2009;24(3):364-70.
51. Freire P, Romãozinho JM, Ferreira M, Amaro P, Leitão MC. O Doente Cirrótico na Unidade de Cuidados Intensivos: Avaliação do Prognóstico. *J Port Gastroenterologia*. março de 2011;18(2):73-80.
52. Papatheodoridis GV. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(20):3099.

## Associação de doença inflamatória intestinal com ansiedade e depressão: avaliação dos fatores de risco

### Inflammatory bowel disease and association with anxiety and depression: evaluation of the risk factors

LYDIA TEÓFILO DE MORAES FALCÃO,<sup>1</sup> VALÉRIA FERREIRA MARTINELLI<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Contexto:** Doenças Inflamatórias Intestinais - DII (Doença de Crohn - DC e Retocolite Ulcerativa - RCU) - são desordens crônicas, de etiologia indefinida, de curso imprevisível, com necessidade de tratamento a longo prazo. Por vários fatores, estão associadas a sintomas psicológicos e estigmatização dos portadores. **Objetivo:** Estimar a prevalência de ansiedade e depressão nos pacientes acompanhados em hospital universitário de Pernambuco e avaliar a relação com gênero, faixa etária, estado civil, gravidade, tipo e duração da doença, além de internamentos ou cirurgias prévias. **Método:** Estudo transversal realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, com coleta de dados de maio a setembro de 2013. Foi utilizada a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). **Resultados:** Participaram do estudo 82 pacientes. Ansiedade e depressão foram diagnosticadas em 42 (51,2%) e 31 (37,8%), respectivamente. Obteve-se maior prevalência em mulheres (61,4% e 41,5%), casados (55,3% e 42,6%), portadores de Doença de Crohn (52,4% e 38,1%), com atividade moderada/grave (58,3% e 58,3%), diagnóstico há mais de dez anos (59,3% e 48,1%), com internamento prévio (58,1% e 44,2%). Encontrou-se associação significativamente estatística entre ansiedade e sexo feminino ( $p=0,025$ ) e entre depressão e atividade da doença ( $p=0,025$ ). **Conclusão:** A prevalência de ansiedade e depressão no grupo populacional estudado foi compatível com a literatura. O sexo feminino esteve relacionado significativamente à maior prevalência de ansiedade, bem como a gravidade da doença esteve relacionada à depressão.

**Unitermos:** Retocolite Ulcerativa, Doença de Crohn, Ansiedade, Depressão.

#### SUMMARY

**Background:** Inflammatory Bowel Diseases (IBD): Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) are chronic disorders of unknown etiology, unpredictable course, requiring long-term treatment. For many reasons, they are associated with psychological symptoms and stigmatizations of the patients. **Purpose:** To estimate the prevalence of anxiety and depression among the patients treated at a university hospital in Pernambuco and evaluate the relationship with gender, age, marital status, severity, type and duration of the disease and previous surgeries or hospitalizations. **Material and Methods:** This is a cross-sectional study performed at Clinic Hospital of the Federal University of Pernambuco, from May to September 2013. Questionnaires to assess anxiety and depression were used by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). **Results:** The study included 82 patients. Anxiety and depression were diagnosed in 42 (51.2 %) and 31 (37.8 %) of them, respectively. There was a higher prevalence among women (61.4 % and 41.5 %), married (55.3 % and 42.6 %), patients with Crohn's disease (52.4 % and 38.1 %) . with moderate/severe activity (58.3 % and 58.3 %), diagnosed for more than ten years (59.3 % and 48.1 %), with previous hospitalization (58.1 % and 44.2 %). It was found a significant association between anxiety and females ( $p = 0.025$ ) and between depression and a moderate/severe disease activity ( $p = 0.025$ ). **Conclusion:** The prevalence of anxiety and depression in this study was consistent with the literature. Females were significantly related to higher prevalence of anxiety as disease severity was related to depression.

**Keywords:** Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Anxiety, Depression.

1. Residência Médica em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Pernambuco. 2. Especialista em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Pernambuco. **Endereço para correspondência:** Lydia Teófilo de Moraes Falcão – Av. Visconde Jequitinhonha 609 – Boa Viagem, Recife – PE /e-mail: lydiatmf@yahoo.com.br. **Recebido em:** 25/09/2014. **Aprovado em:** 23/11/2014.

#### INTRODUÇÃO

Doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas pela Doença de Crohn (DC) e pela Retocolite Ulcerativa (RCU), são desordens crônicas, com episódios de crises e remissões, de início muitas vezes precoce, de curso imprevisível, com necessidade de tratamento a longo prazo.

São mais prevalentes em países desenvolvidos, acometendo cerca de 200:100.000 habitantes. Há pico de incidência bimodal, de 15 a 30 anos e posteriormente de 50 a 70 anos, porém pode acometer qualquer faixa etária. RCU prevalece no sexo masculino, enquanto DC é ligeiramente mais prevalente em mulheres.<sup>1,2,3,4</sup>

A etiologia é multifatorial, com componentes genéticos, imunológicos e ambientais. É desencadeada uma cascata inflamatória, com agressão da mucosa de reto e cólons nos casos de RCU e de todas as camadas de qualquer órgão do trato gastrointestinal nos casos de DC. Há ainda, possibilidade de sintomas sistêmicos, articulares, cutâneos, oftalmológicos e hepatobiliares pela circulação de antígenos e mediadores inflamatórios, com morbidade significativa.

Estima-se aumento progressivo do diagnóstico das DII nas últimas décadas, porém ainda são pouco conhecidas pela população, contribuindo para a estigmatização dos portadores.

Manifestações psicossomáticas, definidas pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) como sintomas psicológicos associados a transtornos não psiquiátricos, são evidenciadas nesse grupo de doentes por vários estudos.

Fadiga, dor, diarreia crônica, desenvolvimento de fístulas entéricas ou perianais, quadros dermatológicos, articulares, oftalmológicos, além da eventual necessidade de cirurgias abdominais e ostomias podem culminar em ansiedade e depressão.

As alterações psicológicas são refletidas nos relacionamentos, nas atividades sociais e laborais, com consequente absenteísmo e comprometimento da qualidade de vida.

O estudo de Gradus et al. demonstra o aumento de risco de suicídio nesse grupo de pacientes. A elevada prevalência de sintomas psiquiátricos em portadores de DII e possíveis fatores associados, como atividade de doença, gênero e idade, são estudados no intuito de identificar a população de maior risco.<sup>5,6,7,8,9,10,11</sup>

Destaca-se na literatura a ocorrência da exacerbação de DC e RCU nos períodos de ansiedade ou depressão e cita-se a rede psiconeuroendócrina como moduladora da dor e da inflamação para explicar tal fato. Mikocka-Walus e colaboradores evidenciaram associação significativa entre o início do tratamento farmacológico da depressão e o alívio das manifestações gastrointestinais.

Dessa forma, questiona-se se os sintomas e estigmas das DII culminam em manifestações psicossomáticas e se as mesmas agravam a doença inflamatória.<sup>1,12</sup>

Medidas para minimizar o impacto dos sintomas psiquiátricos têm sido pesquisadas, com ênfase na psicoterapia e no uso de antidepressivos. Contudo há necessidade de mais publicações para avaliar a real eficácia de tais terapias.

Este estudo objetivou avaliar a ocorrência de ansiedade e depressão nos pacientes acompanhados no Ambulatório de DII do Hospital das Clínicas da UFPE, bem como observar a relação com o sexo, idade, estado civil, duração e atividade da doença, cirurgias e internamentos prévios relacionados à DII.

#### MÉTODOS

O estudo envolveu 82 pacientes com diagnóstico estabelecido de Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa acompanhados no ambulatório da especialidade. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos que concordaram em participar do estudo.

O critério de exclusão foi a incapacidade de ler, pois tratava-se de questionário autoaplicável. Trata-se de um estudo transversal, com dados coletados no período de maio a setembro de 2013, após submissão à apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da

Saúde da UFPE e os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Para atender aos objetivos propostos, foi utilizado como instrumento de coleta de dados a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). Trata-se de um questionário autoaplicável validado na literatura para a população brasileira em 1995 com sete itens de múltipla escolha sobre depressão e sete sobre ansiedade, desenvolvido para aplicação em pacientes não psiquiátricos com morbidades clínicas.

A determinação dos “casos” de depressão e ansiedade foi estabelecida por pontuação igual ou maior a oito na devida subescala.<sup>10,13,14</sup>

Para avaliação do grau de atividade da doença foi utilizado o índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para os portadores de DC e o índice de atividade de Montreal para os de RCU.

O IHB é composto por cinco itens, com avaliação do bem-estar geral, de dor abdominal, do número de evacuações líquidas por dia, de presença de massa abdominal ao exame físico e de manifestações extraintestinais. Classifica a doença em remissão (menor que oito pontos) e em atividade leve (oito a dez pontos) e moderada/grave (maior que dez pontos).<sup>15</sup>

O índice de Montreal foi recentemente criado como uma escala clínico-laboratorial que permite classificar a RCU quanto à sua atividade.

Este índice adapta o de Truelove-Witts e a classificação proposta pelo Colégio Americano de Gastroenterologia. Divide a RCU em quatro categorias de atividade e gravidade clínica: S0-remissão, S1- crise leve, S2- crise moderada, S3- crise grave.

Avalia a quantidade de dejeções diárias, presença de sangue nas fezes, existência de sinais e sintomas sistêmicos e a velocidade de eritrossedimentação (VSH).<sup>16</sup>

O questionário incluiu as seguintes variáveis: sexo, idade, estado civil, duração do diagnóstico, grau de atividade da doença inflamatória intestinal (remissão, leve, moderada/grave), internações ou cirurgias prévias.

## Análise dos Dados

Foi calculado o *odds ratio* (OR) para avaliação de risco, associando com idade, sexo, estado civil, duração e grau de atividade da doença, histórico de internações ou cirurgias associadas à DII.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com níveis descritivos (valores de p) inferiores a 0,05.

Utilizaram-se os softwares: MSOffice Excel versão 2007 para o gerenciamento do banco de dados; SPSS (Statistical Package for the Social Science) for Windows versão 18.0 para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos e MSOffice Word versão 2007 na formatação das tabelas.

Para caracterizar a amostra estudada, foram apresentadas, em forma de tabelas, as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as quantitativas, obtiveram-se médias e medianas e desvios-padrão, mínimo e máximo, para indicar a variabilidade dos dados.

Com objetivo de identificar os principais fatores que alteram o risco de haver ansiedade e depressão, realizou-se uma análise univariada. No caso de variáveis qualitativas, comparou-se a proporção de depressivos ou ansiosos nas diferentes categorias pelo teste Qui-Quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações em que os valores esperados foram inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

Dentre os 82 pacientes entrevistados, houve maior prevalência do sexo feminino (64,6%), com idade média de 43,7 anos. Em relação ao estado civil, 57,3% são casados.

Quanto ao tipo de DII, prevaleceu a RCU (74,4%), com 57,3% dos entrevistados em remissão da doença e 51,2% com diagnóstico entre dois e 10 anos. Apenas 26,8% dos pacientes referia passado cirúrgico associado à doença, enquanto 52,4% já foram internados pela mesma (tabela 1). A prevalência de ansiedade e depressão foi de 51,2% e 37,8% respectivamente (tabela 2).

Tabela 1. Perfil amostral da população analisada.

Variáveis	N=82
SEXO FEMININO	53 (64,6%)
IDADE	
< 21 anos	4 (4,9%)
21 a 40 anos	29 (35,4%)
> 40 anos	49 (59,8%)
ESTADO CIVIL	
Solteiro	30 (36,6%)
Casado	47 (57,3%)
Divorciado	5 (6,1%)
TIPO DE DII	
DC	21 (25,6%)
RCU	61 (74,4%)
ATIVIDADE DA DOENÇA	
Remissão	47 (57,3%)
Leve	23 (28,0%)
Moderada/grave	12 (14,6%)
TEMPO DE DIAGNÓSTICO	
< 2 anos	13 (15,9%)
2 a 10 anos	42 (51,2%)
> 10 anos	27 (32,9%)
PASSADO CIRÚRGICO	22 (26,8%)
INTERNAMENTO	43 (52,4%)

2. Prevalência de ansiedade e depressão na população analisada.

Variáveis	N (%)
ANSIEDADE	
Não	40 (48,8%)
Sim	42 (51,2%)
DEPRESSÃO	
Não	51 (62,6%)
Sim	31 (37,8%)

Tabela 3. Fatores Associados à depressão na população analisada.

Variáveis	N	Depressão n (%)	Análise Univariada	
			OR (I.C.95%)	p
SEXO				
Masculino	29	9 (31,0%)	1	
Feminino	53	22 (41,5%)	1,58 (0,61 – 4,11)	0,350
IDADE				
< 21 anos	4	1 (25,0%)	1	
21 a 40 anos	29	12 (41,4%)	2,12 (0,19 – 22,8)	
> 40 anos	49	18 (36,7%)	1,74 (0,17 – 18,0)	0,931
ESTADO CIVIL				
Solteiro	30	10 (33,3%)	1	
Casado	47	20 (42,6%)	1,48 (0,57 – 3,85)	
Divorciado	5	1 (20,0%)	0,50 (0,05 – 5,08)	0,580
TIPO DE DII				
DC	21	8 (38,1%)	1	
RCU	61	23 (37,7%)	0,98 (0,35 – 2,73)	0,975
ATIVIDADE DA DOENÇA				
Remissão	47	12 (25,5%)	1	
Leve	23	12 (52,2%)	3,18 (1,12 – 9,08)	
Moderada/Grave	12	7 (58,3%)	4,08 (1,09 – 11,31)	<b>0,025*</b>
T. DIAGNÓSTICO				
< 2 anos	13	4 (30,8%)	1	
2 a 10 anos	42	14 (33,3%)	1,12 (0,29 – 4,30)	
> 10 anos	27	13 (48,1%)	2,09 (0,52 – 8,46)	0,390
PASSADO CIRÚRGICO				
Não	60	20 (33,3%)	1	
Sim	22	11 (50,0%)	2,01 (0,74 – 5,40)	0,168
INTERNAMENTO				
Não	39	12 (30,8%)	1	
Sim	43	19 (44,2%)	1,78 (0,72 – 4,42)	0,211

\* estatisticamente significante, OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança

A depressão predominou no gênero feminino (41,5%), nos entrevistados de 21 a 40 anos (41,4%), casados (42,6%), portadores de DC (38,1%), diagnosticados há mais de dez anos (48,1%), com passado cirúrgico (50%) e com interna-

mento prévio (44,2%), porém sem associação estatística significativa. Contudo, pacientes com doença em atividade moderada/grave apresentaram maior prevalência (58,3%) com significância estatística ( $p=0,025$ ) (Tabela 3).

A ansiedade predominou no gênero feminino (60,4%), com associação estatística significativa ( $p=0,025$ ). Prevalceu nos maiores de 40 anos (50,1%), casados (55,3%), portadores de DC (52,4%), com atividade moderada/grave (58,3%), diagnosticados há mais de dez anos (59,3%), sem passado cirúrgico (51,7%) e com internamento prévio (58,1%), porém sem associação estatística significativa (Tabela 4).

**Tabela 4. Fatores associados à ansiedade na população analisada.**

Variáveis	N	Depressão n (%)	Análise Univariada	
			OR (I.C.95%)	p
SEXO				
Masculino	29	10 (34,5%)	1	
Feminino	53	32 (60,4%)	2,89 (1,13 – 7,41)	0,025*
IDADE				
< 21 anos	4	1 (25,0%)	1	
21 a 40 anos	29	14 (48,3%)	2,80 (0,26 – 30,1)	
> 40 anos	49	27 (55,1%)	3,68 (0,36 – 37,9)	0,458
ESTADO CIVIL				
Solteiro	30	14 (46,7%)	1	
Casado	47	26 (55,3%)	1,42 (0,56 – 3,55)	
Divorciado	5	2 (40,0%)	0,76 (0,11 – 5,24)	0,673
TIPO DE DII				
DC	21	11 (52,4%)	1	
RCU	61	31 (50,8%)	0,94 (0,35 – 2,53)	0,902
ATIVIDADE DA DOENÇA				
Remissão	47	24 (51,1%)	1	
Leve	23	11 (47,8%)	0,88 (0,32 – 2,38)	
Moderada/Grave	12	7 (58,3%)	1,34 (0,37 – 4,84)	0,840
T. DIAGNÓSTICO				
< 2 anos	13	7 (53,8%)	1	
2 a 10 anos	42	19 (45,2%)	0,71 (0,20 – 2,47)	
> 10 anos	27	16 (59,3%)	1,25 (0,33 – 4,73)	0,513

PASSADO CIRÚRGICO				
Não	60	31 (51,7%)	1	
Sim	22	11 (50,0%)	0,93 (0,35 – 2,48)	0,894
INTERNAMENTO				
Não	39	17 (43,6%)	1	
Sim	43	25 (58,1%)	1,79 (0,75 – 4,32)	0,188

\* estatisticamente significante; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança

Das variáveis analisadas, apenas a atividade da doença apresentou associação estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ) com depressão. Os pacientes com atividade leve têm aproximadamente três vezes mais chance de ter depressão em relação aos pacientes em remissão, e naqueles com atividade moderada/grave, a chance é quatro vezes maior. Apenas o gênero dos pacientes apresentou associação estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ) com ansiedade, com as mulheres apresentando aproximadamente três vezes mais chance de ter ansiedade em relação aos homens.

## DISCUSSÃO

Os distúrbios do humor nos portadores de DII são de etiologia multifatorial, com influência de fatores genéticos, ambientais, imunológicos, medicamentosos (ex: corticosteroides) e pela cronicidade da doença. É estabelecido que doenças psicológicas, principalmente a depressão, exercem influência na motilidade gastrointestinal e na resposta imune humoral e celular.

Nas últimas décadas, estudos mais elaborados foram publicados enfatizando a importância do tema. Publicações dos anos 90, relacionando DII e distúrbios psicológicos mudaram a crença de RCU e DC serem doenças primariamente psiquiátricas. Entretanto, há certa dificuldade dentre os não psiquiatras no diagnóstico da depressão e da ansiedade, pois os sintomas físicos, como dor crônica, hiporexia, emagrecimento são geralmente atribuíveis às DII.<sup>6,17,18,19</sup>

Este estudo constatou elevada prevalência de ansiedade e depressão dentre os portadores de RCU e DC, corroborando os dados da literatura. Um dos estudos pioneiros sobre o tema realizado por Andrews em 1987, utilizando o questionário HAD, observou depressão em 34% e 33% dos portadores

de RCU e DC, respectivamente. Na publicação de Faust e cols., houve ansiedade em 49% e depressão em 26% dos 80 participantes. Micocka-Walus e colaboradores compararam os portadores de DC com grupo controle (constituído por população geral e portadores de artrite reumatoide), evidenciando depressão em 40% dos casos no grupo de DC, sendo o dobro da população geral e ligeiramente maior do que o grupo de artrite reumatoide.

Lerebours em 2007 obteve resultado semelhante sem diferença entre portadores de RCU e DC. Estudo publicado em 2012 com 103 portadores de DII e grupo controles e utilizando o HAD, observou distúrbio do humor em 27% versus 12%. Contudo, há poucos estudos controlados com avaliação de ansiedade e depressão nas DII e apenas dois deles com grupo controle.<sup>1,9,10,20,21,22</sup>

Em estudo pioneiro, Maunder e cols. em 2005 evidenciaram relação entre RCU moderada/grave e sintomas depressivos. Hauser e cols. aplicaram o questionário HAD, comparando os portadores de DII com a população geral e hepatopatas crônicos, com achado de associação da atividade de doença à ansiedade e depressão sem diferença entre pacientes em remissão e controles.

Em 2009, revisão da literatura publicada por Graaf constatou maior prevalência das doenças psiquiátricas citadas nos portadores de RCU e DC, destacando-se o grupo com doença moderada a grave. Estudo escandinavo com aplicação do HAD descreveu melhora dos escores de ansiedade e depressão após a remissão da doença em 104 pacientes seguidos por 6 meses. O estudo de Mittermaier com seguimento de 60 pacientes com DII em remissão avaliados semestralmente, constatou piora dos escores de depressão nos períodos de crise e que os mais ansiosos apresentavam mais exacerbações.

Dentre os poucos trabalhos brasileiros, uma pesquisa realizada com 110 pacientes concluiu que transtornos psicológicos parecem desempenhar um papel na exacerbação dos sintomas e na recidiva precoce na DC inativa. Tais publicações corroboram o achado deste estudo, em que a gravidade da doença correlacionou-se com ansiedade e depressão com significância estatística.<sup>5,18, 24,25,26</sup> Na revisão de Graaf e de outros autores, houve maior prevalência de sintomas psicológicos nos pacientes nos dois primeiros anos de diagnóstico, o que não foi observado neste estudo. Mittermaier seguiu 60

pacientes por 18 meses, observando 80% de ansiedade e 60% de depressão, principalmente no primeiro ano de diagnóstico.<sup>18,19,27</sup>

Nesta pesquisa, observou-se maior prevalência de depressão e ansiedade no sexo feminino, com significância estatística, corroborando o achado de autores brasileiros e de outros países. O trabalho de Miehsler e cols., com aplicação do questionário HAD em 302 pacientes, observou necessidade de intervenção psicológica em 31%, com maioria feminina e nos indivíduos mais jovens. Este último dado não foi encontrado neste estudo, em que maiores de 40 anos foram mais diagnosticados.<sup>1,2,5,8,18,28</sup> Cirurgia prévia não foi associada aos distúrbios citados, corroborando o achado deste estudo.<sup>6</sup>

A depressão já foi relatada como fator de risco para pior prognóstico da DII, bem como de menor resposta à terapia farmacológica. Ainda causa prejuízo nas relações interpessoais e promove absenteísmo ou afastamento das atividades laborais. Trabalho dinamarquês avaliou as causas de suicídio no país entre 1981 e 2006 e observou elevada prevalência nos portadores de DII com significância estatística. Dessa forma, enfatiza-se a necessidade do rastreamento ambulatorial para o diagnóstico precoce.<sup>11</sup>

Este estudo apresentou pontos positivos, como o uso do questionário HAD, validado para a população brasileira, auto-aplicável, utilizado em diversas publicações. Com o reconhecimento da elevada prevalência de distúrbios psiquiátricos na população estudada, poder-se-á encaminhar os portadores aos profissionais especializados (psiquiatras, psicólogos), para avaliação do tratamento e acompanhamento conjunto.

Dentre as limitações, destacam-se o número de participantes e a não comparação com um grupo controle. Por ser um estudo transversal, não foi possível avaliar relação de causa-efeito entre os distúrbios psicológicos e as DII.

Em conclusão, este trabalho evidenciou elevada prevalência de ansiedade e depressão nos portadores de DII, compatível com a literatura. Dentre as variáveis estudadas apenas o sexo feminino foi estatisticamente associado à ansiedade e a gravidade da doença associada à depressão. Estudos prospectivos controlados são necessários para evidenciar a real importância dos distúrbios psiquiátricos na gênese e evolução das doenças inflamatórias intestinais.



## REFERÊNCIAS

- Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2:24
- Miehlsler W, Weichselberger M, Ferlbauer-Ernst A, Dejaco C. Which patients with IBD need psychological interventions? A controlled study. *Inflamm Bowel Dis*. 1:9.2008.
- Taft TH, Keefer L, Leonhard C, Nealon-Woods M. Impact of Perceived Stigma on Inflammatory Bowel Disease Patient Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 15:8. 2009.
- Hanauer SB. Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis*; 12:1. 2006.
- Hauser W, Janke K, Klump B, Hinz A. Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Comparisons with Chronic Liver Disease Patients and the General Population. *Inflamm Bowel Dis*; 17:2. 2011.
- Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A. Socioeconomic and Psychological Factors Associated with Nonadherence to Treatment in Inflammatory Bowel Disease Patients: Results of the ISSEO Survey. *Inflamm Bowel Dis*; 17:6. 2011.
- Boye B, Lundin KEA, Jantschek G, Leganger S, Mogleby J. INSPIRE Study: Does Stress Management Improve the Course of Inflammatory Bowel Disease and Disease-specific Quality of Life in Distressed Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease? A Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis*; 17:9. 2011
- Souza MM, Barbosa DA, Martinez M, Belasco AGS. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Acta Paul Enferm*;24(4):479-84. 2011.
- Faust AH, Halpern LF, Danoff-Burg S, Cross RK. Psychosocial Factors Contributing to Inflammatory Bowel Disease Activity and Health-Related Quality of Life. *Gastroenterology & Hepatology*; 8:3.2012.
- Andrews H, Barczak P. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*;28, 1600-1604. 1987.
- Gradus JL, Qin P, Lincoln AK, Miller M. Inflammatory Bowel Disease and Completed Suicide in Danish Adults. *Inflammatory Bowel Disease*. Vol 16, 2010.
- Mackner LM, Clough-Paabo E, Pajer K, Lourie A, Crandall W. Psychoneuroimmunologic Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*; 17:3.2011.
- Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Junior C, Pereira WAB. Transtornos de humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica*. 29:355-63.1995.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*.;67:361-370. 1983.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1 (8167):514.
- Kornbluth A, Sachar DB. Practice parameters committee of American college of gastroenterology: Ulcerative Colitis practice guidelines in adults. *Am Gastroenterology*. 99;1371-85.2004.
- Robertson DA, Ray J, Diamond I, Edwards JG. Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 1989, 30, 623-626.
- Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and Anxiety in Inflammatory Bowel Disease: a review of Comorbidity and Management. *Inflammatory Bowel Disease*. Vol 15, 7. 2009.
- Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18 month follow-up study. *Psychosom Med*. 2004;66:79-84.
- Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32:1013-1021.
- Goodhand M, Wahed JE, Mawdsley AD, Farmer Q. Mood Disorders in Inflammatory Bowel Disease: Relation to Diagnosis, Disease Activity, Perceived Stress, and Other Factors. *Inflamm Bowel Dis* \_ Volume 18, Number 12, December 2012.
- Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stress life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:122-131.
- North C, Clouse R, Spitznagel E. The relation of ulcerative colitis to psychiatric factors: a review of findings and methods. *Am J Psychiatry*.1990;147:974 -981.
- Maunder RG, Lancee WJ, Hunter JJ, Greenberg G.R. Attachment Insecurity Moderates the Relationship Between Disease Activity and Depressive Symptoms in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Disease*.Volume 11, Number 10, October 2005.
- Porcelli P, Leoci C, Guerra V. A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*.1996;31:792-796.
- Brandi MT, Ribeiro MS, Chebli LA, Franco MMC, Pinto ALT, Gaburri PD et al. Angústia pessoal psicológica em portadores de Doença de Crohn no Brasil: triagem, prevalência e fatores de risco. 27. PH101. *Public Med Sci Monit* 2009;2.
- Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:716-720.
- Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:697-707.

## Relato de Caso

## Manifestação esofágica atípica na esclerose sistêmica difusa: relato de caso

## Esophageal atypical manifestation in diffuse systemic sclerosis: case report

ARIANNA BARRETO SOUSA CHACON,<sup>1</sup> FÁBIO MENEZES MELO,<sup>2</sup> SYLENE COUTINHO RAMPICHE DE CARVALHO,<sup>3</sup> ADERSON LUNA FILHO,<sup>4</sup> CRISTINA HELENA BANDEIRA,<sup>5</sup> OLIVAL CIRILO LUCENA DA FONSECA NETO<sup>6</sup>

## RESUMO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo caracterizada pelo envolvimento cutâneo e multissistêmico. O acometimento gastrointestinal, em especial, está presente em 90% de seus portadores e acarreta considerável prejuízo à sua qualidade de vida. A precocidade do diagnóstico do envolvimento gastrointestinal permite o estabelecimento de planos terapêuticos específicos de suas complicações. Relataremos o caso de um paciente diagnosticado com Esclerose Sistêmica do tipo difusa com manifestações pulmonares e esofagogástricas e achado atípico de acometimento esofágico.

**Unitermos:** Esclerose Sistêmica Difusa, Disfagia/Dispepsia, Doença do Colágeno.

## SUMMARY

Systemic Sclerosis is a diffuse connective tissue disease characterized by cutaneous involvement and multisystemic. The gastrointestinal involvement, in particular, is present in 90% of its carriers, and causes considerable damage to their quality of life. The early diagnosis of gastrointestinal involvement, allows for the establishment of specific treatment plans for its complications. We will report the case of a patient diagnosed with diffuse Systemic Sclerosis, presenting pulmonary and esophagogastric manifestations, as well as an atypical esophageal involvement.

**Keywords:** Diffuse Systemic Sclerosis, Dysphagia / Dyspepsia, Collagen Disease.

1. Médica Residente em Clínica Médica do Hospital da Restauração – Recife – PE. 2. Médico Residente em Clínica Médica do Hospital da Restauração – Recife – PE. 3. Médica Gastrohepatologista Preceptora da Residência Médica de Clínica Médica do Hospital da Restauração – Recife. 4. Médico Reumatologista, Preceptor da Residência Médica de Clínica Médica do Hospital da Restauração – Recife. 5. Médica Preceptora da Residência Médica de Clínica Médica do Hospital da Restauração – Recife – PE. 6. Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital da Restauração – Recife – PE. **Endereço para correspondência:** Arianna Barreto de Sousa Chacon – Rua Padre Anchieta, 256 Madalena – Recife – PE – Brasil – CEP 50710430 / **e-mail:** ariannabarreto@gmail.com. **Recebido em:** 20/02/2016. **Aprovado em:** 15/05/2016.

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC) caracterizada por graus variáveis de fibrose cutânea e visceral, presença de autoanticorpos no soro dos pacientes e vasculopatia de pequenos vasos.<sup>1</sup> É uma doença rara com prevalência que varia de 3-24 por 1.000.000 (milhão) de habitantes, sendo de 3-14 vezes mais frequente em mulheres do que em homens.<sup>2</sup> Clinicamente, a Esclerose Sistêmica, em sua variante difusa, se expressa por espessamento da pele e envolvimento de múltiplos órgãos, particularmente os pulmões, coração, rim e trato gastrointestinal.<sup>3</sup>

O trato gastrointestinal (GI) é o segundo local mais comum de lesão orgânica desta patologia,<sup>4</sup> acometendo cerca de 90% dos pacientes.<sup>5</sup> A manifestação pode se dar em toda sua extensão, incluindo a orofaringe, esôfago, estômago, intestino delgado e grosso, reto e ânus. Destes, o esôfago é tido como o local mais acometido. Entretanto, o envolvimento de outros sítios é o responsável pela maior morbi e mortalidade da doença.<sup>6</sup>

Os autores relatam um caso de um paciente atendido no Hospital da Restauração em Recife – PE com queixas predominantemente respiratórias, tendo recebido o diagnóstico de Esclerose Sistêmica do tipo Difusa e, de forma complementar, submetido a estudos esofagogástricos que atestaram manifestações atípicas de acometimento esofágico.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 54 anos, negro, natural e procedente de Jaboatão dos Guararapes – PE, procura o Ambulatório de Clínica Médica do Hospital da Restauração, Recife – PE, com queixa de tosse seca há 18 meses, dispneia aos mínimos esforços, edema e dor nas articulações dos punhos, joelhos e ombros. Havia relato de perda de 14 kg no último ano, pele ressecada e pirose leve com episódios eventuais de plenitude pós-prandial.

Através de exame físico detalhado, dosagem de autoanticorpos séricos e exames de imagem específicos, paciente foi diagnosticado como portador de Esclerose Sistêmica do tipo Difusa, com manifestação de fibrose pulmonar o que justifica as manifestações respiratórias, articulares e alterações de fâneros apresentadas.

Em detrimento às queixas gastrointestinais, o paciente submeteu-se à Endoscopia Digestiva Alta tendo sido evidenciado esofagite erosiva leve – Grau B de Los Angeles, pangastrite enantematosa moderada, pseudodivertículo bulbar e cicatrizes de úlceras duodenais. Adicionalmente, realizou esofagograma (figuras 1, 2, 3) que atestou dilatação difusa do esôfago.

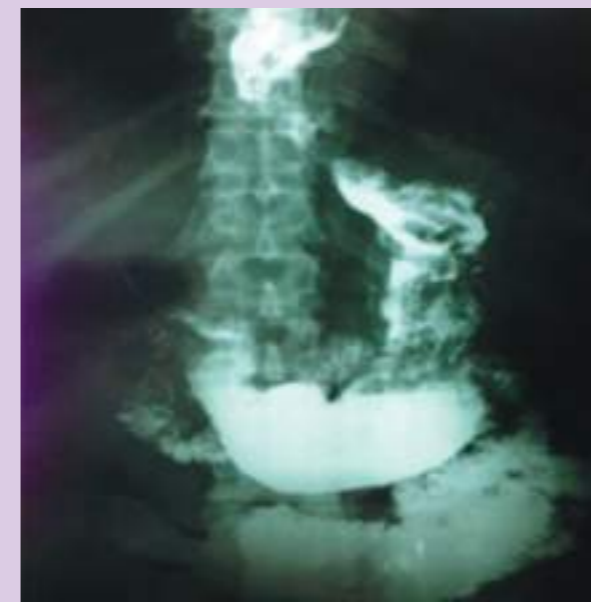
**Figura 1: Esofagograma – porção esofágica.**



**Figura 2: Esofagograma – transição esôfago gástrica.**



**Figura 3: Esofagograma – porção gástrica.**



Submeteu-se ainda à Esofagomanometria havendo constatação de hipotonia do esfíncter inferior do esôfago, atonia do corpo esofágico distal e hipotonia do esfíncter superior do esôfago.

O exame foi compatível com acometimento de musculatura lisa porém com comprometimento de musculatura estriada associada. Pelo achado locorregional atípico, houve a necessidade de prosseguir com a investigação diagnóstica pela suspeita de associação com outras doenças do colágeno. Assim, o paciente realizou estudo de condução nervosa através de eletroneuromiografia e dosagem sanguínea de autoanticorpos, cujos resultados definiram se tratar de uma doença do colágeno isolada, sem associação a outras collagenoses.

Como medidas terapêuticas, visando à sintomatologia pulmonar, o paciente iniciou pulsoterapia mensal com ciclofosfamida e para as queixas e achados gastrointestinais, fez uso de inibidor de bomba de próton e procinético, havendo boa resposta clínica.

## DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da Esclerose Sistêmica são muito variadas e apresentam uma heterogeneidade substancial.<sup>7</sup> Compreende a esclerose cutânea que não é confinada a apenas uma parte do corpo e que se associa a

manifestações extracutâneas adicionais, as quais evoluem de forma diferente ao longo do tempo, de acordo com o subtipo clínico de Esclerose Sistêmica.

O envolvimento gastrointestinal, por sua vez, acomete com igual frequência os pacientes com Esclerose Sistêmica difusa e limitada,<sup>8</sup> surgindo em 90% dos pacientes e sendo assintomática em 50% destes.<sup>5</sup> As manifestações da doença podem prejudicar o funcionamento de várias partes do trato gastrointestinal, afetando motilidade, digestão, absorção e excreção e gerando sintomas como dor, disfagia, vômitos, diarreia, constipação, incontinência fecal e perda ponderal importante, o que poderia justificar a debilidade física referida pelo paciente em relato, além da perda de aproximadamente 14 kg em um ano.

O acometimento da orofaringe inclui redução da abertura oral por esclerose cutânea, o que já se manifestava no paciente em destaque e pode incluir ainda atrofia mandibular, rigidez da língua e espessamento do freio da língua, rigidez e adelgaçamento do palato mole, da laringe e da mucosa oral, podendo resultar em dificuldades da mastigação e deglutição.

O envolvimento esofágico detectado por testes de motilidade esofágica está descrito em mais de 90% dos pacientes com Esclerose Sistêmica.<sup>9</sup> No entanto, a maioria destes pacientes é assintomática. Quando presentes, os sintomas podem dever-se ao refluxo gastroesofágico e às anormalidades da motilidade. Geralmente apenas os dois terços distais do esôfago, a porção composta por músculo liso, é envolvida.<sup>10</sup> Na Esclerose Sistêmica os casos de envolvimento da porção superior do esôfago, como no paciente em ressalva, são pouco descritos na literatura. Exceção se dá quando há sobreposição clínica com uma miopatia inflamatória (como, por exemplo, esclerodermatomiosite) ou com a Doença Mista do Tecido Conjuntivo, em que há o envolvimento do músculo esquelético. Durante investigação diagnóstica, o paciente submeteu-se à dosagem do Anticorpo Anti PM SCL e Anticorpo Anti RNP, ambos negativos. Desta forma, torna-se pouco provável o diagnóstico de Esclerodermatomiosite bem como de Doença Mista do Tecido Conjuntivo, respectivamente.

As manifestações gástricas da Esclerose Sistêmica incluem hemorragia em graus variados e, mais comumente, uma disfunção eletrofisiológica que leva principalmente ao esvaziamento gástrico retardado<sup>11</sup> que, no caso em destaque, pode ser expresso pela manifestação inflamatória

da mucosa local e surgimento de esofagite erosiva e pancreatite, além de cicatrizes de úlceras duodenais prévias. O acometimento gástrico normalmente não é muito proeminente e tem característica de intermitência. O paciente pode apresentar sinais de saciedade precoce, vômitos, náusea além de ectasia vascular gástrica, não evidenciados no caso em questão.

A maioria das manifestações clínicas do envolvimento do intestino delgado são devido à diminuição do peristaltismo com a consequente estase, dilatação intestinal, distensão e dor abdominal.<sup>12</sup> O sobrecrecimento bacteriano, por sua vez, dá-se devido à estase intestinal, levando à má absorção de nutrientes (em 10-30% dos pacientes com Esclerose Sistêmica) e pode originar sintomas como diarreia, esteatorreia e perda de peso.<sup>9</sup> O acometimento colônico, por fim, dá-se em 10-50% dos pacientes, sendo o ânus e o reto as áreas mais afetadas. No intestino grosso, a atrofia da camada muscular leva ao desenvolvimento de divertículos e pelo envolvimento anorretal, devido à diminuição do tônus do esfíncter anal, podendo haver prolapso retal ou incontinência fecal, manifestações ausentes no caso clínico.

## CONCLUSÃO

O acometimento do trato gastrointestinal na Esclerose Sistêmica é responsável por grande impacto no prognóstico e qualidade de vida do paciente, podendo repercutir em sua taxa de mortalidade. A precocidade do seu diagnóstico, principalmente em pacientes oligo ou mesmo assintomáticos, permite o estabelecimento de planos terapêuticos específicos de suas complicações. Assim, o estudo e a divulgação das manifestações gastrointestinais, inclusive atípicas, na Esclerose Sistêmica contribuem para a melhoria da qualidade de vida dos seus portadores e afins.

## REFERÊNCIAS

1. LeRoy E.C.; Medsger, T.A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;
2. Ranque, B.; Mouthon, L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2010;
3. Fauci, A.; Kasper, D.; Braunald, E.; Hauser, S.; Longo, D.; Jameson, J. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª edição, 2008
4. Recasens, M.A. et al. Nutrición en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin*. 2012
5. Hinchcliff, M. J. V. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *American Family Physician*, volume 78, número 8. 2008
6. Marie, I.; Ducrotte, P.; Denis, P.; Hellot, M.F.; Levesque, H. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006
7. Sollberg, S.; Mauch, C.; Eckes, B.; Krieg, T. The fibroblast in systemic sclerosis. *Clin Dermatol*, 1994
8. Hausteil, U.F. Systemic sclerosis - scleroderma. *Dermatology Online Journal*, 2002
9. Kaye, S. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). Obtido em 23 de Fevereiro de 2009, de up to date: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
10. Bolster, M. B.; Silver, R. M. Clinical Features of Systemic Sclerosis. In A. Hochberg, *Rheumatology* (pp. 1375-1384)
11. Sallam, H.; McNearney, T.A.; Chen, J.D. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006
12. Magro, P.C.F. Esclerodermia: Revisão da literatura e caracterização da população observada na consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. Tese de mestrado. Junho, 2009.

# Relato de Caso

## Estenose de esôfago como manifestação de amiloidose esofágica

### Stenosis esophagus as expression of systemic amyloidosis

BIANCA ROSA RODRIGUES REBELO,<sup>1</sup> LAIZE MARIANE GONÇALVES SILVA CASTRO,<sup>1</sup> PAULA MALAGONI CAVALCANTE OLIVEIRA,<sup>1</sup> DANIELA MEDEIROS MILHOMEM CARDOSO,<sup>2</sup> AMÉRICO DE OLIVEIRA SILVÉRIO<sup>3</sup>

## RESUMO

Amiloidose é o depósito anormal extracelular de substância proteica fibrilar, insolúvel, mais comum em idosos, que pode ser resultado de um grande e heterogêneo grupo de transtornos e pode gerar danos e disfunção de variados órgãos potencialmente envolvidos. O envolvimento esofágico da amiloidose é incomum, assim como a epiglote, não é habitualmente foco primário de um linfoma não-Hodgkin (LNH). O presente relato apresenta um caso incomum de amiloidose esofágica relacionada à tuberculose pulmonar e ao linfoma não-Hodgkin de epiglote. Paciente de 79 anos, com queixa de disfagia progressiva e disfonia, há 2 anos. Radiografia contrastada de esôfago revelou estenose com irregularidade da mucosa no 1/3 superior de esôfago e a endoscopia digestiva alta evidenciou lesão infiltrativa e estenosante de esôfago torácico superior e médio, com aspecto neoplásico; porém, anatomopatológico das biópsias evidenciou mucosa escamosa própria do esôfago com acantose, papilomatose, apresentando, abaixo da mucosa, material amorfo eosinofílico e fragmentado que, após aplicação de corantes especiais (Vermelho Congo e Cristal Violeta), revelou tratar-se de depósito amiloide, confirmado por análise imunohistoquímica. Durante investigação de outros órgãos acometidos, diagnosticado envolvimento linfonodal e pulmonar. Tentado tratamento

sintomático do quadro de disfagia com dilatação com vela de Savary, além de uso de colchicina como tentativa de reduzir deposição de amiloide. Mais tarde, em investigação da etiologia da doença, descoberto Linfoma Não-Hodgkin de epiglote e tuberculose pulmonar como possíveis causas da mesma, sendo então encaminhada para tratamento quimioterápico e antituberculínico.

**Unitermos:** Amiloidose Esofágica, Linfoma não-Hodgkin, Epiglote, Tuberculose Pulmonar.

## SUMMARY

The lack of therapeutic options for celiac disease (CD) has become a relevant issue in the pharmaceutical sector, as a result of the improvement on technical diagnostic serological and the following increase in the number of individuals with confirmed diagnosis for this disease. To date, the only effective therapy to CD is the gluten-free diet, a seemingly simple treatment, but that has enormous repercussions in the social and nutritional habits of the patient. New findings on the complex pathogenic mechanism of CD allowed gradually the development of researches to look for new therapeutic options, among which we can highlight the oral intake of enzymes capable to hydrolyze the gluten, inhibitors of tissue transglutaminase enzyme, inhibitors of intestinal permeability, and tolerance induc-

1. Médicas residentes do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Goiânia (HGG) e Membros do Programa Jovem Gastro da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). 2. Preceptora do Serviço de Gastroenterologia do HGG e Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás. 3. Coordenador do Serviço de Residência Médica de Gastroenterologia do HGG e Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Goiás e da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. **Endereço para correspondência:** Américo de Oliveira Silvério – Rua SB 41 – Loteamento Portal do Sol II – Goiânia – GO – CEP 74884-651/e-mail: [americossilverio@hotmail.com](mailto:americossilverio@hotmail.com)

**Recebido em:** 05/03/2016. **Aprovado em:** 10/04/2016.

tion of gluten. This study, besides to describing some features of celiac disease and its relationship with the structure of gluten, compiles information from several authors regarding the development of new treatment of this disease, with the goal of identifying therapeutic options that present the biggest advances and, therefore, has the potential to be at the disposal of celiac patients in a near future.

**Keywords:** Celiac Disease, Gluten, Treatment.

## INTRODUÇÃO

Amiloidose é o depósito anormal extracelular de substância proteica fibrilar, insolúvel, mais comum em idosos, que pode ser resultado de um grande e heterogêneo grupo de transtornos e pode gerar danos e disfunção de variados órgãos potencialmente envolvidos.<sup>1</sup>

As condições clínicas mais comumente envolvidas na gênese da amiloidose, de acordo com o tipo de proteína depositada, são doenças hematológicas, processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos crônicos, além das causas menos comuns como etiologia familiar, senil e associada à diálise. Os órgãos mais comumente envolvidos são coração, pulmão, sistema nervoso periférico, rins, gânglios linfáticos e glândulas suprarrenais.<sup>2</sup>

As manifestações mais frequentes de acometimento do trato gastrointestinal são macroglossia, hepatomegalia e envolvimento intestinal.<sup>3</sup> Já o envolvimento esofágico da amiloidose é incomum,<sup>3</sup> assim como a epiglote não é habitualmente foco primário de um linfoma não-Hodgkin (LNH).<sup>4</sup> O presente relato apresenta um caso incomum de amiloidose esofágica relacionada à tuberculose pulmonar e ao linfoma não-Hodgkin de epiglote.

## RELATO

T. R. B. M., 79 anos, sexo feminino, com queixa de disfagia progressiva, há 2 anos. Ela apresentava ainda durante a anamnese e exame físico disфонia, porém sem outros achados anormais, como hepatomegalia, macroglossia. Negava febre ou calafrios, assim como sintomas respiratórios. Apresentava-se emagrecida, porém negava perda de peso substancial nos últimos 5 anos.

Durante investigação da disfagia, a radiografia contrastada de esôfago revelou estenose com irregularidade da muco-

sa no 1/3 superior de esôfago (figura 1) e a endoscopia digestiva alta evidenciou lesão infiltrativa e estenosante de esôfago torácico superior e médio, com aspecto neoplásico. Observa-se ainda que a lesão era friável, e que a mucosa facilmente se desprendia, deixando à mostra uma placa endurecida de coloração amarelada (figura 2).

**Figura 1: Radiografia contrastada de esôfago revela estenose com irregularidade da mucosa no 1/3 superior de esôfago**

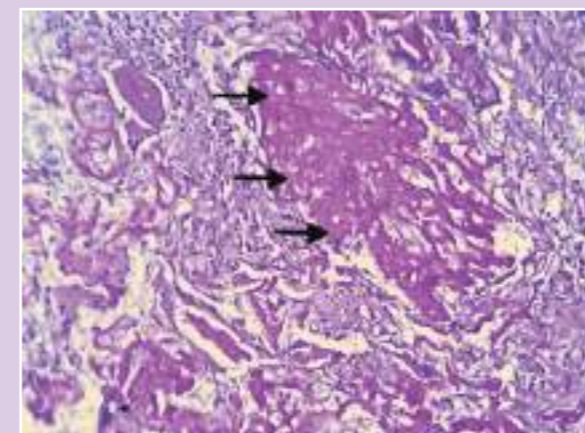


**Figura 2: Endoscopia digestiva alta evidenciou lesão infiltrativa e estenosante no esôfago torácico superior e médio, friável, em que a mucosa facilmente se desprendia (seta preta), deixando à mostra placa endurecida de coloração amarelada (seta branca)**



O anatomopatológico das biópsias evidenciou mucosa escamosa própria do esôfago com acantose, papilomatose, apresentando, abaixo da mucosa, material amorfo eosinofílico e fragmentado (figura 3) que, após aplicação de corantes especiais (Vermelho Congo e Cristal Violeta), revelou tratar-se de depósito amiloide, confirmado por análise imunohistoquímica.

**Figura 3: Anatomopatológico da biópsia de esôfago evidenciou material amorfo eosinofílico e fragmentado, na região submucosa, que após aplicação de corantes especiais (vermelho Congo e Cristal Violeta), revelou tratar-se de depósito amiloide**



Prosseguimos a investigação à respeito da etiologia da amiloidose, se primária ou secundária. Avaliada em conjunto com a equipe de Hematologia e excluídas, a priori, a hipótese de mieloma múltiplo ou outras doenças hematológicas (mielograma, biópsia de medula, eletroforese de proteínas, inventário ósseo, imunofixação sérica e urinária).

Descartadas clinicamente hipóteses de artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal que justificassem amiloidose secundária. Realizada investigação para neoplasia oculta, com colonoscopia (normal) e ultrassonografia (USG) de tireoide (que revelou nódulos tireoidianos que, submetidos à punção por agulha fina, revelou tratar-se de bócio multinodular). A investigação inicial havia descartado tuberculose (teste tuberculínico e BAAR negativos).

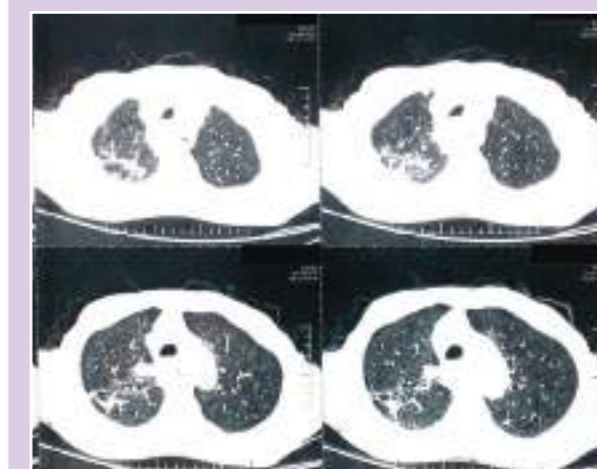
### Realizada ainda investigação de acometimento de outros órgãos pela amiloidose:

- **Linfonodal:** realizada tomografias de abdome, tórax e pescoço, sendo que as duas últimas revelaram linfonomegalias necróticas e parcialmente calcificadas, sen-

do realizada a exérese de um linfonodo supraclavicular direito; e confirmado envolvimento linfonodal da doença.

- **Pulmonar:** realizada no início do quadro; a tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrou, além da lesão esofágica já sabida e múltiplas linfonomegalias confluentes mediastinais, múltiplos nódulos com densidade de partes moles e distribuição randômica em ambos os campos pulmonares, de maiores dimensões e quantidade à direita, e alterações intersticiais em terço superior direita (figura 4), que, diante da hipótese inicial de neoplasia de esôfago, foram laudadas como compatíveis com implantes secundários e linfangite carcinomatosa; repetido o exame e discutido sob novo enfoque da amiloidose esofágica, assumidas as alterações torácicas como possível manifestação alveolar-septal de amiloidose, com diagnóstico diferencial com sarcoidose. Optado pela realização de uma broncoscopia na tentativa de obtenção de amostra histopatológica para confirmação da hipótese; porém, a biópsia transbrônquica revelou apenas achados de fibrose e hialinização, sem evidência de material tipo amiloide nas amostras, ausência de alterações inflamatórias específicas e de atipias, citologia oncológica negativa.

**Figura 4: Tomografia computadorizada de tórax que mostrou, além da lesão esofágica já sabida e múltiplas linfonomegalias confluentes mediastinais, múltiplos nódulos com densidade de partes moles e distribuição randômica em ambos campos pulmonares, de maiores dimensões e quantidade à direita, e alterações intersticiais em terço superior direita.**



- **Cardíaca:** apesar da dosagem do peptídeo natriurético atrial tipo B (pró-BNP, um exame laboratorial utilizado como marcador de miocardiopatia restritiva) estar eleva-

do e um ecocardiograma com disfunção diastólica leve, a ressonância nuclear magnética cardíaca descartou acometimento cardíaco da doença.

- **Renal e Hepático:** TC de abdome normal, exames de função hepática, USG de rins e vias urinárias, proteinúria de 24h e imunofixação urinária excluíram acometimento hepático e renal.

Definido o quadro como amiloidose sistêmica (acometimento esofágico grave, pulmonar e linfonodal) sem etiologia definida. Iniciada colchicina como tentativa de evitar progressão do depósito amiloide em mucosa esofágica e optado por tratamento sintomático das lesões, e assim pela realização de dilatação esofágica como manejo da estenose (realizada apenas uma sessão com vela de Savary, número 7 e 9).

Durante exame endoscópico para o procedimento citado, observada lesão expansiva de aspecto liso e superfície mucosa em epiglote (figura 5), confirmada e biopsiada por nasofibrolaringoscopia.

**Figura 5: Durante segundo exame endoscópico, observada lesão expansiva de aspecto liso e superfície mucosa em epiglote, que foi biopsiada por videolaringoscopia, e cujo anatomopatológico revelou tratar-se de um Linfoma não-Hodgkin de epiglote**



O anatomopatológico da lesão evidenciou processo linfoproliferativo polimórfico de pequenas células com diferenciação plasmocitoide/plasmocítica que, à imunohistoquímica, confirmou tratar-se de LNH de pequenas células

com diferenciação plasmocítica, ou seja, linfoma da zona marginal extranodal.

Concomitantemente ao diagnóstico de LNH, liberado resultado de cultura de lavado broncoalveolar que isolou *Mycobacterium tuberculosis*, sendo feito diagnóstico de tuberculose pulmonar associada.

Paciente foi então submetida ao tratamento antituberculínico com esquema RIPE (rifampicina, isoniazida, pirimetamina, etambutol) e posteriormente quimioterapia com rituximabe, uma proposta menos agressiva e debilitante devido à performance do *status* ruim da paciente.

## DISCUSSÃO

A amiloidose é um transtorno do metabolismo das proteínas que acarreta o depósito extracelular de um material proteináceo insolúvel.<sup>1</sup> Os depósitos amiloides parecem homogêneos e amorfos ao microscópio óptico e, quando corados com Vermelho Congo, produzem uma birrefringência verde, aos serem vistos num microscópio polarizante.<sup>5</sup>

A doença pode ser classificada, de acordo com a proteína depositada em primária (proteína AL, ou seja, amiloide de cadeia leve), secundária (proteína AA, ou seja, amiloide sérico A), relacionada à diálise (deposição de beta-2-microglobulina) e à polineuropatia familiar amiloidótica (proteína chamada transtirretina), senil e familiar, sendo as mais comuns as duas primeiras.<sup>6</sup>

A amiloidose primária está relacionada a discrasias plasmocitárias, como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldstrom, em que há uma larga produção de imunoglobulinas, que são proteínas de cadeia leve e irão se depositar nos órgãos acometidos.<sup>7</sup> No entanto, mais raramente, alguns tipos de linfomas de linhagem plasmocítica também podem secretar tais proteínas,<sup>8</sup> como ocorreu no caso descrito em que foi diagnosticado Linfoma não-Hodgkin de pequenas células com diferenciação plasmocítica.

Os linfomas não-Hodgkin são os que comumente apresentam lesão extralinfonodal ou extranodal, o que ocorre em 25-30% dos pacientes, acometendo estômago, pele, cavidade oral, intestino delgado e sistema nervoso central (SNC).<sup>9</sup> A região da cabeça e pescoço está envolvido

em apenas 10-30% dos casos com acometimento extranodal, sendo que 60-70% acometem o anel de Waldeyer pela presença marcante de tecido linfóide associado à mucosa nessa região.<sup>4</sup> A infiltração do linfoma em região de epiglote, como visto no caso, é incomum. Foram notificados menos de 100 casos de linfoma primário de laringe em literatura.<sup>9,10,11,12</sup>

Já a amiloidose secundária relaciona-se a inúmeras condições, como doenças crônico-inflamatórias (artrite reumatoide, artrite crônica juvenil, espondilite anquilosante, psoríase e artropatia psoriática, síndrome de Reiter, doença de Still, síndrome de Behcet, doença de Crohn), infecções crônicas (hanseníase, bronquiectasias, úlceras de decúbito, pielonefrite crônica em paraplégicos, osteomielite) e neoplasias malignas (carcinoma renal, carcinoma de intestino, o pulmão, trato urogenital, carcinoma basocelular, leucemia de células pilosas).<sup>13</sup>

A tuberculose evoluía mais frequentemente com amiloidose AA, como pode ser o caso relatado (no passado, quando as terapias não eram tão eficazes e a prevalência da doença era mais alta pelas péssimas condições de saúde pública<sup>14</sup>).

A diferenciação entre esses tipos pode ser feita através da definição do tipo de amiloide depositado com exame de imunofluorescência ou com coloração de imunoperoxidase com antissoros de diferentes antígenos conhecidos (diferentes classes de cadeia leve, proteínas AA, b2m, TTR).<sup>15</sup> No entanto, pela dificuldade de acesso a esse exame, como aconteceu no caso descrito, o diagnóstico acaba sendo feito pela investigação das possíveis etiologias relacionadas à deposição de cada uma das proteínas.

No caso em questão, foi diagnosticada a tuberculose pulmonar, que pode levar à deposição de proteína AA, mas provavelmente a etiologia principal da amiloidose deve ser o linfoma não-Hodgkin de epiglote, tratando-se, portanto, de uma amiloidose AL.

Independentemente do tipo de amiloidose, a deposição da proteína pode acontecer aleatoriamente no organismo; no entanto, observa-se predileção por certos órgãos, como coração (arritmias e cardiomiopatia restritiva), rins (levando à proteinúria nefrótica, edema) e nervos (neuropatia periférica).<sup>2</sup> O trato gastrointestinal pode estar presente,

variando entre 8% na amiloidose AL3,<sup>16</sup> até 60% na amiloidose AA.<sup>17</sup>

No acometimento gastrointestinal, a dismotilidade é o quadro mais característico, apresentando-se como síndrome de estase: náuseas, vômitos, disfagia, gastroparesia, refluxo gastroesofágico, perda de apetite, obstipação ou mesmo pseudo-obstrução intestinal.<sup>18,19</sup>

Pode apresentar-se com diarreia em até 13% dos pacientes, baseada na soma dos fatores dismotilidade, inflamação e supercrescimento bacteriano.<sup>20</sup> Hemorragia gastrointestinal a partir de qualquer sítio pode ocorrer em até 57% e é causada por ulcerações, ou amiloidomas erosados ou ulcerados.<sup>21</sup>

À endoscopia, os achados são inespecíficos e incluem eritema, ulcerações, erosões, friabilidade e lesões polipoideas.<sup>22</sup> O acometimento esofágico vem sendo relatado mais comumente como um tipo de pseudoacalásia, em que a infiltração do esfíncter esofágico inferior reduz o relaxamento associado à deglutição.<sup>23,24</sup> Já foi relatado ainda caso de hemorragia e perfuração,<sup>25</sup> mas a apresentação de estenose decorrente da infiltração de amiloide no órgão é uma manifestação rara da amiloidose esofágica.<sup>26</sup>

O tratamento da amiloidose depende da classificação, baseando-se primariamente no tratamento da doença de base. Na amiloidose AL, a quimioterapia dirigida para a discrasia de células plasmáticas subjacente pode apresentar resultados variados; resposta completa foi alcançada em até 30% dos pacientes; o tratamento também melhorou as funções do fígado e GI sintomatologia, ao passo que nenhuma melhoria em pacientes com insuficiência cardíaca foi observada.<sup>27</sup>

Na amiloidose AA, o tratamento visa o controle da condição subjacente, como no caso o tratamento antituberculoso; em pacientes com Febre Mediterrânea foi mostrado boa resposta com uso de colchicina no sentido de frear a deposição de amiloide,<sup>18</sup> o que foi tentado no caso no momento em que não havia o diagnóstico das doenças subjacentes.

O envolvimento gastrointestinal deve ser manejado de forma sintomática, como ressecção parcial da língua em casos de macroglossia extrema com risco de obstrução de vias aéreas, uso de procinéticos nos casos de dismotili-

dade como gastroparesia, uso de neostigmine nos casos de pseudo-obstrução colônica aguda, uso de loperaida ou ocreotide para os quadros de diarreia e até nutrição parenteral total (NPT) nos casos de dismotilidade e má absorção extrema e incapacitante.<sup>28</sup> A disfagia, secundária à infiltração esofágica da cárdia com pseudoacalasia, tem sido tratada com sucesso com dilatação com balão pneumático como na acalasia chagásica ou idiopática.<sup>29</sup>

## CONCLUSÕES

Em conclusão, amiloidose com apresentação clínica de estenose de esôfago é uma característica rara e ainda pouco descrita da amiloidose gastrointestinal. O surgimento da amiloidose a partir de um linfoma não-Hodgkin de epiglotte, além de um processo infeccioso como a tuberculose envolvido, acrescenta mais raridade ao caso.

## REFERÊNCIAS

- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The b-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302: 1283-92.
- Peter DG. Overview of amyloidosis. *UptoDate*. Sep 2015
- Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica* 2013; 98:141.
- Hanna E, Wanamaker J, Adelstein, Tubbs R, Lavertu P. Extranodal lymphomas of the head and neck: a 20-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(12):1318-23.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanism of amyloidosis. *New Engl J Med* 2004;349:583-596.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:167-170.
- Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol*. 2014 Feb;7(1):143-56. Epub 2013 Dec 18.
- Straus DJ, Filippa DA, Lieberman PH, Koziner B, Thaler HT, Clarkson BD. The non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective clinical and pathological analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. *Cancer* 1983; 51:101-9.
- Markou K, Goudakos J, Constantinidis J, Kostopoulos I, Vital V, Nikolaou A. Primary laryngeal lymphoma: report of 3 cases and review of the literature. *Head Neck* 2010; 32(4): 541-9.
- Word R, Urquhart AC, Ejercito VS. Primary laryngeal lymphoma case report. *Ear Nose Throat J* 2006; 85(2): 109-11.
- Andriychuk A, Kristensen BW. Non-Hodgkin lymphoma of the larynx. *Ugeskr Laeger* 2010; 172(42): 2901-2.
- Osorio MJ, Faraggi AM, Cardemil MF. Laryngeal non Hodgkin Lymphoma. Case Report. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* vol.73 no.1 Santiago abr. 2013
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356:2361.
- Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:627.
- Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125:681.
- Madsen LG, Gimsing P, Schiødt FV. Primary (AL) amyloidosis with gastrointestinal involvement. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:708-711.
- Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, et al. [Amyloidosis in rheumatoid arthritis—clinical study of 124 histologically proven cases]. *Ryumachi* 1994; 34:939.
- Petre S, Shah IA, Gilani N: Review article: Gastrointestinal amyloidosis—clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 27:1006-1016 2008 18363891
- Gould M, Zarrin-Khameh N, Sellin J. Small bowel amyloidosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:350.
- Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica* 2013;98:141-146.
- Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:776-787.
- Tada S, Iida M, Iwashita A, Matsui T, Fuchigami T, Yamamoto T, Yao T, Fujishima M. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc*. 1990 Jan-Feb;36(1):10-4.
- Lazaraki G, Nakos A, Katodritou E, Pilpilidis I, Tarpagos A, Katsos I. A rare case of multiple myeloma initially presenting with pseudoachalasia. *Dis Esophagus*. 2009;22(6):E21-4
- López-Cepero AJM, et al. Pseudoachalasia and secondary amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jun-Jul;25(6):398-400.
- Heitzman EJ, Heitzman JC, Elliott CF. Primary Esophageal Amyloidosis Report of a Case with Bleeding, Perforation, and Survival Following Resection. *Arch Intern Med*. 1962;109(5):595-600.
- Kahi CJ, Vakili S, Liepnieks JJ, Benson M. Amyloidoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:910.
- Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood* 1996; 88: 2801-6.
- Poullou PD, Stollman N. Gastrointestinal amyloidosis: approach to treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 17-25.
- Costigan DJ, Clouse RE. Achalasia-like esophagus from amyloidosis. Successful treatment with pneumatic bag dilatation. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 763-5. 75.

## Transplante de fígado em paciente com hepatocarcinoma fibrolamelar - relato de caso

### Liver transplantation in patient with fibrolamellar hepatocarcinoma - case report

OLIVAL CIRILO LUCENA DA FONSECA NETO,<sup>1</sup> PRISCYLLA JENNIE MONTEIRO RABELO,<sup>1</sup> THAÍSA ULISSES RIBEIRO LEITE,<sup>2</sup> WANESSA DIMAS SEAL,<sup>3</sup> PAULO SÉRGIO VIEIRA DE MELO,<sup>1</sup> NORMA THOMÉ JUCÁ,<sup>4</sup> ROBERTO LEMOS,<sup>5</sup> LAÉCIO LEITÃO BATISTA,<sup>5</sup> AMÉRICO GUSMÃO AMORIM,<sup>6</sup> CLÁUDIO MOURA LACERDA<sup>7</sup>

#### RESUMO

O hepatocarcinoma fibrolamelar (HCC-FL), variante do hepatocarcinoma (HCC), é uma neoplasia rara, responsável por 0,6-8,6% das neoplasias de origem no hepatócito. O diagnóstico é feito através de exames de imagem e confirmado pelo exame anatomopatológico. O transplante de fígado (TF) apresenta-se como tratamento curativo do HCC-FL. Neste relato, documentou-se um caso de hepatocarcinoma fibrolamelar irrissecável tratado, de maneira curativa, com o transplante de fígado.

**Unitermos:** Hepatocarcinoma Fibrolamelar, Ressecção Cirúrgica, Transplante de Fígado.

#### ABSTRACT

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FHCC), a variant of conventional hepatocellular neoplasms originated in the carcinoma, is a rare neoplasm, responsible for 0,8-8,6% of all hepatocarcinomas. Diagnosis is performed through image scans and confirmed through the anatomopathological examination. Liver resection and liver transplantation are shown as a curative treatment for the FHCC. In this report, we documented a case of

unresectable fibrolamellar hepatocellular carcinoma curatively treated with liver transplantation.

**Keywords:** Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma, Surgical Resction, Liver Transplantation.

#### INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma fibrolamelar (HCC-FL), variante do hepatocarcinoma (HCC), é uma neoplasia rara, responsável por 0,6-8,6% das neoplasias de origem no hepatócito.<sup>9</sup> Acomete principalmente pacientes jovens, sem histórico de cirrose ou doença crônica do fígado, ausência de elevação dos marcadores tumorais, teste de função hepática normal ou levemente alterado.<sup>9</sup>

Apresentam melhores chances de cura e taxas de sobrevivência quando comparados a pacientes com HCC convencional.<sup>5</sup> Quase todos os casos são identificados em fase avançada por serem reconhecidos de maneira incidental e/ou achado de massa abdominal palpável, sem apresentar sintomas.<sup>2</sup>

O objetivo desse trabalho é descrever um caso de carcinoma hepatocelular fibrolamelar tratado, de maneira curativa, com transplante de fígado.

1. Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral e Transplante de Fígado do Hospital Oswaldo Cruz (HUOC) – Recife – PE – Brasil. 2. Aluna do Curso de Medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau – Recife – PE – Brasil. 3. Aluna do Curso de Medicina da Universidade de Pernambuco – Recife – PE – Brasil. 4. Médica Patologista e Professora Adjunta da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife – PE – Brasil. 5. Médico Radiologista – Recife – PE – Brasil. 6. Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do HUOC e Prof. Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE) – Recife – PE – Brasil. 7. Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do Hospital Oswaldo Cruz (HUOC) e Prof. Titular de Cirurgia Abdominal da FCM/PE – Recife – PE – Brasil. **Endereço de correspondência:** Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto – Rua Jacobina 45 – apto 1002 – Graças – Recife – PE – CEP 52011-180/e-mail: olivalneto@globo.com **Recebido em:** 10/03/2016. **Aprovado em:** 10/04/2016.

#### RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 21 anos, solteiro, auxiliar de serviços gerais, procedente e natural de Jaboatão dos Guararapes - PE. Na primeira consulta relatou febre (39/40°C), dor abdominal em hipocôndrio direito (HCD) há dois meses e perda ponderal de 20 kg em 7 meses.

Apresentava exames laboratoriais sem alterações significativas, com função hepática preservada e alfafetoproteína sem elevação (tabela 1).

**Tabela 1. Perfil laboratorial na consulta ambulatorial.**

<b>Glicose: 99mg/dl</b>
<b>Sódio: 135mmol/l</b>
<b>Potássio: 3,4mmol/L</b>
<b>Creatinina: 0,75mg/dL</b>
<b>DHL: 940U/L</b>
<b>Albumina: 3,1g/dL</b>
<b>BT/BD: 1,1/0,7 mg/dL</b>
AST: 326U/L
ALT: 323U/L
FA: 101U/L
Proteínas totais: 6,7g/dL
GGT: 83U/L
Globulina G: 3,6g/dL
Alfa-feto-proteína: 1,56ng/ml

Foi realizado estudo ultrassonográfico abdominal (USG), evidenciando-se fígado com massa expansiva, globosa de textura heterogênea e componente necrótico de permeio da lesão ao Doppler.

Não apresentava sinais de obstrução das vias biliares (VVBB) intra/extrahepáticas nem invasão de estruturas vasculares, medindo em média 15cm e localizava-se nos segmentos V/VI do fígado, causando leve compressão da veia cava inferior.

Tomografia de abdômen total com contraste confirmou achados do USG. Ressonância Nuclear Magnética de abdômen superior com contraste demonstrou lesão expansiva sólida de contornos lobulados e limites definidos, medindo 14,8 x 14 x 14,5cm, centrada nos segmentos V e

VI do fígado. Realizada a biópsia que evidenciou HCC bem diferenciado com aspectos morfológicos compatíveis com a variante fibrolamelar.

Diante da impossibilidade de ressecção, foi considerada a opção de transplante hepático (TH), e uma nova TAC de abdômen total evidenciou uma volumosa lesão hepática heterogênea, medindo 18cm em seu maior diâmetro, ocupando os segmentos IV, V e VI, veias porta e cava encontram-se deslocadas e comprimidas sem sinais de trombose, apresentando também dilatação das VVBB intrahepáticas. Foi-se solicitada à Câmara Técnica da Central de Transplantes de Pernambuco, situação especial na listagem do paciente por se tratar de HCC-FL irrissecável.

O transplante ocorreu sem intercorrências. A doadora foi paciente de 64 anos de idade, vítima de um acidente vascular encefálico hemorrágico há um dia, sem antecedentes de diabetes *mellitus* e hipertensão arterial. O fígado era de tamanho médio/grande (1.550g), sem esteatose e que perfundiou muito bem.

O acesso para cirurgia do receptor deu-se em incisão em "J," seguindo-se os modelos normais dos protocolos do transplante, optou-se pela técnica de Piggyback, com anastomose colédoco-coleodociana. O tempo operatório e de isquemia hepática foi, respectivamente, de 4h50min e 5h25min. Não foram administrados concentrados de hemácias, plasma fresco, plaquetas ou coloides sintéticos no intraoperatório. Já o fígado retirado apresentava uma tumoração expansiva, sendo de dimensão grande (4.200g) (figura 1).

**Figura 1: Explante hepático (mostrando a enorme massa tumoral).**



O paciente evoluiu sem problemas no pós-operatório imediato, recebendo alta da UTI e hospitalar, respectivamente, dois e seis dias após o transplante, com programação para o acompanhamento clínico, laboratorial e radiológico. Encontra-se no 3º ano pós-Tx hepático sem intercorrências, boa função do enxerto e ausência de sinais de recidiva tumoral.

## DISCUSSÃO

O HCC-FL é uma neoplasia incomum, variante típica do HCC convencional, responsável por 0,6-8,6% das neoplasias hepatocelulares.<sup>9</sup> Quanto à prevalência do sexo não mostra diferença, diferentemente do HCC que é mais frequente em homem.<sup>2</sup>

Esta modalidade, mais rara do hepatocarcinoma, tem uma biologia muito diferente daquela do HCC convencional, os hepatócitos são grandes, poligonais com citoplasma abundante e eosinofílico, circundados por estroma fibroso numeroso, que separa as células em trabéculas.

Em geral, acomete adolescentes e adultos jovens, sem histórico de cirrose ou doença crônica do fígado, sem elevações significativas da alfafetoproteína, testes de função hepática normais ou levemente alterados.<sup>5,6</sup>

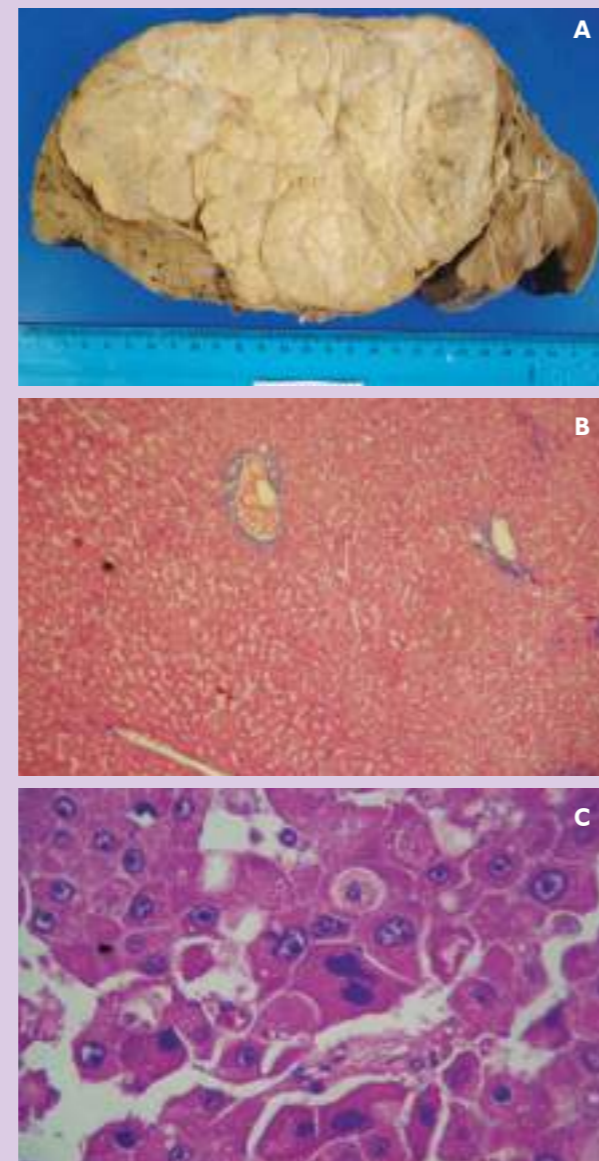
É importante também fazer o diagnóstico diferencial do HCC-FL com o HCC convencional e massas hepáticas benignas, como o adenoma hepático(AH) e a hiperplasia nodular focal (HNF), pois a conduta de cada doença é diferente. Uma combinação da evolução clínica, tomografias computadorizadas, ressonância magnética e o exame anatomopatológico ratificam o diagnóstico.<sup>1,5</sup> Evolução clínica com dor abdominal em HCD, perda de peso, presença de massa palpável, teste de função hepática normal ou levemente alterados, AFP dentro dos limites de normalidade e exames de imagem evidenciando tumorações volumosas sugerem diagnóstico de HCC-FL, sendo esse confirmado pela biópsia.<sup>1</sup> Ao exame histopatológico, apresenta-se como massa solitária na maioria dos casos com contornos lobulados, cicatriz fibrosa central e calcificações - abundância de fibrose distribuída em lamínas é característica marcante da neoplasia, assim como hepatócitos eosinofílicos malignos separados por traves fibróticas.<sup>1</sup>

O tratamento do HCC fibrolamelar é cirúrgico.<sup>2</sup> A ressecção cirúrgica constitui o tratamento preferencial independentemente do tamanho tumoral. Caso não seja possível a ressecção, indica-se o TH, desde que afastada a possi-

bilidade de disseminação extrahepáticas ou invasão vasculares do tumor avaliadas pelos exames de imagens.<sup>10</sup>

Tanto a ressecção quanto o transplante hepático são tratamentos curativos para essa afecção. A sobrevida em cinco anos se mostra superior na variante fibrolamelar em comparação ao HCC convencional.<sup>2</sup> Comparando-se ambos tratamentos, o TH apresenta uma pior sobrevida quando comparado com as ressecções hepáticas parciais, aparentemente devido ao fato de que os tumores tratados por transplantes apresentam características mais agressivas (figura 2).<sup>8</sup>

**Figura 2: Na imagem A, explante fixado no laboratório de patologia. Nas imagens B e C, histologias da lesão (HCC-Fibrolamelar).**



## CONCLUSÃO

Considerando os aspectos e evolução da doença, o transplante de fígado é um bom tratamento curativo do HCC-FL quando o tumor apresenta características de irreseccabilidade cirúrgica, apresentando boas taxas de sobrevida e melhora da qualidade de vida do paciente.<sup>11</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Martins RC, Zulian KAM, Motta EGPC, et al. Hepatocarcinoma fibrolamelar: relato de um caso. Radiol Bras [online]. 2001, vol.34, n.2, pp. 113-115. ISSN 0100-3984.
2. MAIA DS, Júnior MF, Viegas RG, et al. Hepatocarcinoma fibrolamelar (HFL): relato de caso. ABCD, arq. bras. cir. dig. [online]. 2009, vol.22, n.2, pp. 127-129. ISSN 0102-6720.
3. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in Children and Adolescents. Câncer. 2003 Apr 15;97(8):2006-12.

4. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, et al. Fibrolamellar Carcinoma of the Liver: a tumor of adolescents and Young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer. 1980 July 15; 46:372-379.
5. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, et al. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. Radiology 1999; 213:352-361.
6. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Livro Medicina Interna Harrison. 18a Edição. New York: Artmed, 2011. 784 p. Vol. 1.
7. Martins MA, Carrilho FJ, Avancini FA, et al. Livro Clínica médica. Edição. São Paulo: Manole. 2009. 457-465 p. Vol. 4.
8. Diagnóstico, tratamento e acompanhamento do carcinoma hepatocelular variante fibrolamelar. GED gastroenterol. endosc dig. 2011;30(2): 110-112.
9. Fonseca GM, Varella AD, Coelho FF, et al. Downstaging and resection after neoadjuvant therapy for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. World J Gastrointest Surg 2014 June 27; 6(6):107-111 ISSN 1948-9366.



## Hepatocarcinoma com metástase para átrio direito

### Hepatocellular carcinoma with metastasis to atrium

BIANCA ROSA RODRIGUES REBELO,<sup>1</sup> PAULA MALAGONI CAVALCANTE OLIVEIRA,<sup>1</sup> MARCELA MACEDO MARQUES DAMASCENO,<sup>2</sup> DIANA AZEREDO DE FREITAS,<sup>3</sup> AMÉRICO DE OLIVEIRA SILVÉRIO<sup>4</sup>

#### RESUMO

O hepatocarcinoma é o tumor primário maligno mais comum no fígado e está frequentemente associado à cirrose hepática. Relatamos o caso de um paciente com hepatopatia crônica de etiologia alcoólica e hepatocarcinoma com extensão > 50% do fígado e invasão de veias supra-hepáticas e átrio direito.

**Unitermos:** Cirrose Hepática, Carcinoma Hepatocelular, Hepatocarcinoma, Metástase Neoplásica.

#### SUMMARY

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignant liver tumor and is often associated with liver cirrhosis. We report the case of a patient with chronic liver disease and alcoholic etiology of hepatocellular carcinoma with extension >50% of the liver and invasion of hepatic veins and right atrium.

**Keywords:** Liver Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, Neoplasm Metastasis.

#### INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma é a terceira causa de morte relacionada ao câncer (692.000 casos), representa mais de 90% das neoplasias hepáticas primária, com uma incidência progressivamente maior com o avançar idade em todas as populações, atingindo um pico em 70 anos.<sup>1</sup>

Aproximadamente 90% dos HCC estão associados a algum fator de risco, como cirrose por álcool, hepatites virais crônicas B e C, doenças metabólicas hereditárias, tais como a hemocromatose ou deficiência de alfa-1-antitripsina, e doença hepática gordurosa não-alcoólica.<sup>2</sup> Conhecer apresentações atípicas dessa neoplasia tão comum faz-se necessário para a melhor identificação da doença.

#### RELATO DE CASO

F.J.S, masculino, 64 anos, casado, motorista aposentado, natural e procedente de São Luís do Maranhão,

admitido no nosso Serviço por quadro de ascite e edema de MMII, que haviam surgido cerca de 3 meses, associados à dispneia aos médios esforços. Relata antecedente de etilismo pesado (1 garrafa destilado/d por 15 anos, parou há 2 anos), hipertensão arterial, dislipidemia, além de episódio de AVE há 2 anos com seqüela de hemiparesia D e episódio de úlcera péptica com hemorragia digestiva alta há 5 meses.

Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, hipocorado+/4, hidratado, afebril, levemente dispneico, consciente, orientado, sinais vitais normais, ausculta cardíaca e pulmonar normais, abdome globoso, flácido, levemente doloroso à palpação HCD, macidez móvel positiva, sem visceromegalias; membros com edema 3+/4, maior à D, panturrilhas livres. Sem estigmas periféricos de hepatopatia.

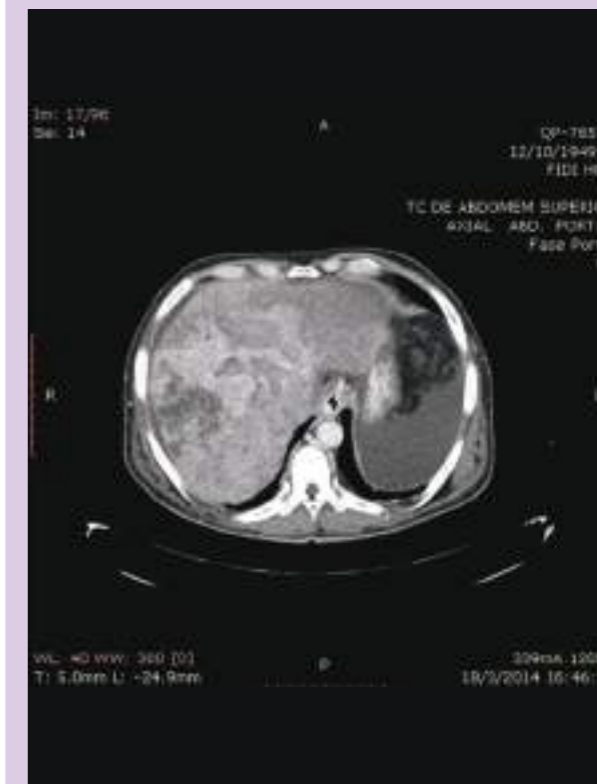
Dos exames laboratoriais, destacou-se leucocitose discreta (leucócitos 14690, com 3% bastões que progrediu ao longo da evolução clínica) e alteração importante da função renal (Ureia 139, Creatinina 3,35, Clearance Creatinina 18,9) e hepática, com aumento de transaminases com predomínio de AST (AST 163 U/L e ALT 79 U/L), fosfatase alcalina e gama-GT (FA 383 U/L, GGT 248,4 U/L), bilirrubina, às custas da fração direta (BT 3,09 mg/dL, BD 2,63 mg/dL), hipoalbuminemia (albumina 3,1 g/dL) e redução TAP (TAP 43,9% e RNI 1,61). Exame simples de urina, eletrocardiograma e radiografia de tórax normais. Submetido à paracentese diagnóstica e à análise do líquido ascítico colhido, evidenciou tratar-se de ascite do tipo transudato (GASA 1,99), sem evidência de peritonite (20 leucócitos, 2% polimorfonucleares) ou outras alterações dos exames bioquímicos, pesquisa direta de fungos e bactérias, cultura ou citologia oncótica.

Levantadas hipóteses diagnósticas de hepatopatia crônica pelo álcool descompensada por anasarca, processo infeccioso sem foco comprovado e disfunção renal a esclarecer. Iniciado reposição de albumina endovenosa e antibioticoterapia com ceftriaxone. Evoluiu com piora importante do quadro infeccioso, com progressão de leucocitose, surgimento de febre e instabilidade hemodinâmica, e piora da disfunção renal, sendo necessária uso de droga vasoativa, realização de hemodiálise e mudança de esquema antibiótico com amicacina, guiada por resultado tardio de urocultura que isolou *Klebsiella sp* multirresistente, sensível à amicacina e polimixina B.

Foi submetido a exames complementares nos quais observaram-se: sorologias para Hepatite B e C negativas; alfa-fetoproteína: 390 ng/mL (vn = 13 ng/dl); ultrassonografia de abdome com doppler de veia porta e hepáticas: fígado com dimensões aumentadas, contornos irregulares e textura heterogênea, condizente com hepatopatia crônica, sem lesões focais, ascite, vesícula biliar de parede espessada, fisiologicamente distendida, sem cálculos, veia porta com trombose fase subaguda/crônica, sem transformação cavernomatosa.

Tomografia computadorizada de abdome (figuras 1 e 2): volumosa lesão expansiva infiltrativa sólida, ocupando quase todo lobo direito e parte do lobo esquerdo, infiltrando a porção intrahepática da veia cava inferior na confluência das veias hepáticas e estendendo-se para o átrio direito, trombose venosa da porta e seus ramos, veias ilíacas comuns, ilíaca externa e femoral esquerda e porção inferior da cava inferior, moderada quantidade de líquido livre na cavidade.

**Figura 1 – Corte axial de tomografia computadorizada de abdome com contraste, fase portal - volumosa lesão expansiva infiltrativa sólida, ocupando quase todo lobo direito e parte do lobo esquerdo.**



1. Médicas Residentes do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi. 2. Médica Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Rassi. 3. Médica Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital de Urgências de Goiânia. 4. Coordenador do Serviço de Residência Médica de Gastroenterologia do HGG e Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Goiás e da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. **Endereço para correspondência:** Américo de Oliveira Silvério – Rua SB, 41 – Loteamento Portal do Sol II – Goiânia – GO – CEP 74884-651/**e-mail:** americossilverio@hotmail.com **Recebido em:** 05/03/2016. **Aprovado em:** 10/04/2016.

**Figura 2 – Corte coronal de tomografia computadorizada de abdome com contraste, fase portal – lesão hepática infiltrando a porção intrahepática da veia cava inferior na confluência das veias hepáticas e estendendo-se para o átrio direito.**



Frente aos dados, concluído por tratar-se de um caso de hepatocarcinoma, Child C, Okuda III, BCLC D, com invasão de veias hepáticas superiores, veia cava inferior e átrio direito. Discutido caso de forma interdisciplinar, com as equipes de Oncologia, Nefrologia, Medicina Intensiva e Gastroenterologia, sendo indicado tratamento paliativo. Paciente evoluiu para óbito 7 dias após conclusão do diagnóstico, 30 dias após a admissão.

## DISCUSSÃO

Hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário mais comum de fígado, considerado o oitavo câncer mais comum, o quinto lugar entre o sexo masculino e sétimo entre as mulheres;<sup>1</sup> a terceira principal causa de morte por câncer, com uma estimativa de mais de meio milhão de mortes em 2007,<sup>3</sup> com maiores taxas de incidência nos países em desenvolvimento em que a infecção com o vírus da hepatite B é comum.<sup>4</sup>

O diagnóstico do CHC pode ser feito de forma não invasiva, através da dosagem de alfafetoproteína e exames de imagem, sem a obrigatoriedade da realização de biópsia hepática e anatomopatológico.<sup>5,6</sup> A ultrassonografia é, até o momento, o melhor método de triagem, com

sensibilidade de 65-80% e especificidade > 90%, porém por ser operador dependente, a taxa de falso negativos é considerável, como aconteceu no caso apresentado.<sup>7</sup> Nos pacientes com lesões suspeitas de CHC, o uso de TC helicoidal multifásica aumenta a sensibilidade de detecção em até 98%, sendo bastante dependente da técnica usada (fase arterial, portal e fase pós-contraste).<sup>8</sup>

O acometimento extrahepático do CHC pode atingir cerca de 18% dos casos e os locais mais comuns são: pulmões, nódulos linfáticos, glândulas suprarrenais e ossos.<sup>9,10</sup> Além das metástases à distância, o hepatocarcinoma tem a propensão de invasão direta da veia porta (29-65%) e hepática (12-54%)<sup>11</sup> que, por sua vez, podem estender-se para veia cava inferior e átrio direito. No entanto, esse envolvimento intracardíaco não é tão comum, com uma frequência variando entre 1 e 4,8%.<sup>12,13,14</sup>

Os fatores de risco para invasão cardíaca levantados em análise de 665 casos de hepatocarcinoma (33 casos com invasão cardíaca) são um estadiário modificado TNM maior que IVa, invasão de veia hepática, invasão concomitante de veia cava inferior e veia porta, e tumor do tipo multinodular.<sup>15</sup>

Algumas modalidades terapêuticas, como hepatectomia, embolização, transplante hepático e quimioterapia com sorafenibe, vêm sendo utilizadas como forma de tratamento do hepatocarcinoma. Os consensos atuais trazem recomendações estratificadas principalmente a depender do escore de Child, escore Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) e *status* performance.<sup>5,6</sup>

Nos casos de invasão cardíaca, já há propostas de abordagem específica,<sup>16</sup> como quimioterapia sistêmica com talidomida<sup>17</sup> ou sorafenibe, quimioembolização,<sup>18,19,20</sup> radioterapia<sup>21</sup> e trombectomia.<sup>22,23,24,25</sup> Essa última apresenta como limitação a necessidade de circulação extracorpórea e a possibilidade de disseminação de células neoplásicas.

Mesmo diante de tantas possibilidades, o tratamento de suporte clínico paliativo ainda é o melhor a ser feito em casos de BCLC D, Child C, *status* performance > 2<sup>5,6</sup> como aconteceu no caso apresentado.

O hepatocarcinoma avançado é uma doença com prognóstico reservado e tempo de sobrevivência média de 4-7 meses.<sup>26</sup> A doença com envolvimento intracardíaco é ainda pior, com um intervalo médio de sobrevivência de 1-4 meses.<sup>27</sup>

## CONCLUSÃO

O hepatocarcinoma é a neoplasia hepática primária mais comum e está relacionada a fatores de risco como cirrose hepática, seja ela de etiologia alcoólica, viral ou outras. Seu diagnóstico passa pela dosagem de marcadores tumorais, como alfafetoproteína, e exames de imagem.

Apesar de mais custo-efetivo, o USG de abdome pode ter resultado falso-negativo, tanto por ser operador dependente, quanto que à medida que o tumor infiltra o parênquima hepático, deixa o padrão hipoeicoico típico e torna-se iso ou hipereicoico, dificultando a sua distinção do fígado circundante. O hepatocarcinoma é um tumor agressivo, com grande potencial metastatizante, porém maior propensão de invasão vascular. Embora a invasão de veia porta e/ou hepática não seja incomum, a sua extensão até cavidade torácica e câmaras cardíacas direitas é um quadro possível, porém raro.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. (<http://globocan.iarc.fr>).
- Kew MC. Hepatic tumors and cysts. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders;2006. p.2007-33.
- Michael J. Thun, John Oliver DeLancey, Melissa M. Center, Ahmedin Jemal, Elizabeth M. Ward. The global burden of cancer: priorities for prevention. American Cancer Society, Research Department, 250 Williams Street, Northwest Atlanta, GA 30303-1002, USA.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012; Available from:<http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/index>.
- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 908-943.
- Jordi Bruix and Morris Sherman. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatology, March 2011
- G D Dodd, W J Miller, R L Baron, M L Skolnick. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. American Journal of Roentgenology 1992;159:727-733. ]
- Andrea Laghi, Riccardo Iannaccone, Plinio Rossi, Iacopo Carbone, Riccardo Ferrari, Filippo Mangiapane, Italo Nofroni, Roberto Passariello. Hepatocellular Carcinoma: Detection with Triple-Phase Multi-Detector Row Helical CT in Patients with Chronic Hepatitis. Radiology 2003; 226:543-549.
- Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. Am J Clin Oncol 1998;21:386-91.
- Sanjeev Katyal, MD, James H. Oliver III, MD, Mark S. Peterson, MD, James V. Ferris, MD, Brian S. Carr, MD, Richard L. Baron, MD. Extrahepatic Metastases of

Hepatocellular Carcinoma. Radiology 2000; 216:698-703

- Darryl B. Sneag, Katherine Krajewski, Angela Giardino, Kevin N. O'Regan, Atul B. Shinagare, Jyothi P. Jagannathan and Nikhil Ramaiya. Extrahepatic Spread of Hepatocellular Carcinoma: Spectrum of Imaging Findings. American Journal of Roentgenology. AJR:197, October 2011.
- Kojiro M, Nakahara H, Sugihara S, Murakami T, Nakashima T, Kawasaki H. Hepatocellular carcinoma with intra-atrial tumor growth. A clinicopathologic study of 18 autopsy cases. Arch Pathol Lab Med 1984;108:989-92.
- Yu K, Liu Y, Wang H, Hu S, Long C. Epidemiological and pathological characteristics of cardiac tumors: a clinical study of 242 cases. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007;6(5):636-9. Epub 2007 Jul 4.
- Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 1954;7:462-503.
- Chung Hwan Jun, Da Woon Sim, Sang Ho Kim, Hyoung Ju Hong, Min Woo Chung, Sung Bum Cho, Chang Hwan Park, Young Eun Joo, Hyun Soo Kim, Sung Kyu Choi, and Jong Sun Rew. Risk Factors for Patients with Stage IVB Hepatocellular Carcinoma and Extension into the Heart: Prognostic and Therapeutic Implications. Yonsei Med J 55(2):379-386, 2014.
- Lin YS, Jung SM, Tsai FC, et al. Hepatoma with cardiac metastasis: an advanced cancer requiring advanced treatment. World J Gastroenterol 2007;13:3513-6.
- Chang JY, Ka WS, Chao TY, Liu TW, Chuang TR, Chen LT. Hepatocellular carcinoma with intra-atrial tumor thrombi. A report of three cases responsive to thalidomide treatment and literature review. Oncology 2004;67:320-6.
- Kotani E, Kiuchi K, Takayama M, et al. Effectiveness of transcatheter chemoembolization for metastatic right ventricular tumor derived from hepatocellular carcinoma. Chest 2000;117:287-9.
- Dazai Y, Katoh T, Katoh I, Sueda S, Yoshida R. Effectiveness of chemoembolization therapy for metastatic right atrial tumor thrombus associated with hepatocellular carcinoma. Chest 1989;96:434-6.
- Kashima Y, Miyazaki M, Ito H, Kaiho T, Nakagawa K, Ambiru S, et al. Effective hepatic artery chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with extensive tumour thrombus through the hepatic vein. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:922-7.
- Giuliani ME, Knox J, Dawson LA. Malignant intracardiac thrombus from hepatocellular carcinoma treated with external beam radiotherapy. J Palliat Med 2010;13:1293-5.
- Kenji Wakayama, Toshiya Kamiyama, Hideki Yokoo, Tatsuhiro Kakisaka, Hirofumi Kamachi, Yosuke Tsuruga, Kazuaki Nakanishi, Tsuyoshi Shimamura, Satoru Todo and Akinobu Taketomi. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. World Journal of Surgical Oncology 2013, 11:259
- Goto H, Kaneko Y, Utoh J, Nishimura K, Miyauchi Y, Iwanaga K. Surgery of hepatoma with intracavitary cardiac extension. Heart Vessels 1986;2:60-2.
- Saisse J, Hardwigen J, Castellani P, Caus T, Le Treut YP. Budd-Chiari syndrome secondary to intracardiac extension of hepatocellular carcinoma. Two cases treated by radical resection. Hepato-gastroenterology 2001;48:836-9.
- Jae-Bin Seo, Jun Sung Kim, Dong Seop Jeong, Woo-Young Chung, Sang-Hyun Kim, Myoung-A Kim, and Joo-Hee Zo. A Case of Left Atrial Metastasis From Hepatocellular Carcinoma: Life-Saving Palliative Resection Using Cardiopulmonary Bypass. Korean Circ J 2011;41:542-545)
- Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, Karino Y, Toyota J, Suga T, Asaka M. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 1781-7.
- Liu YC, Ho YL, Huang GT, Chen DS, Sheu JC, Chen CH. Clinical manifestations and survival of patients with hepatocellular carcinoma and cardiac metastasis. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:150-5.

## Colonoscopia com infusão de água: revisão sistemática

### Water infusion colonoscopy: a systematic review

ANDRÉ MARTINS DE BARROS,<sup>1</sup> JULIANO SANTANGELO LEINER,<sup>1</sup> LUIZ LÁZARO RUFATO JUNIOR,<sup>1</sup> PLÍNIO S. RAMOS,<sup>2</sup>  
DJALMA RABELO RICARDO,<sup>2</sup> LUIZ CARLOS BERTGES<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Verificar os benefícios do método de colonoscopia com água *versus* ar, e esclarecer as limitações dos estudos e revisões sistemáticas preexistentes em relação à taxa e tempo de intubação cecal, taxa de detecção de adenomas, duração da colonoscopia, e incidência de dor. **Método:** Revisão sistemática da literatura sem metanálise. **Resultados:** Em relação à taxa de intubação cecal, não houve aumento significativo com o método de água; o tempo de intubação cecal foi significativamente mais longo com o método de água em dois estudos; a taxa de detecção de adenomas apresentou-se numericamente maior, sem apresentar diferença significativa; a duração total do exame foi significativamente maior no método de água em apenas um estudo; em relação à dor, houve redução significativa da dor no método com água em relação ao método com insuflação de ar. **Conclusão:** O principal benefício do método de colonoscopia com infusão de água é a redução significativa da dor durante o procedimento, entretanto, foram encontrados diversos problemas em relação aos dez estudos avaliados e às revisões sistemáticas preexistentes. Concluiu-se pela necessidade de maiores pesquisas para confirmação dos dados.

**Unitermos:** Colonoscopia, Técnicas de Diagnóstico do Sistema Digestório.

#### ABSTRACT

**Objective:** To check the benefits of water colonoscopy method versus air insufflation colonoscopy method, and clarify the limitations of the pre-existing studies and systematic reviews in relation to the cecal intubation rate and time, adenoma detection rate, procedural time, and pain incidence. **Method:** Systematic literature review without meta-analysis. **Results:** Regarding the cecal intubation rate, the water method does not show significant increase; cecal intubation time was significantly longer with the water method, in two studies; the adenomas detection rate had presented numerically greater, although there was no significant difference; total colonoscopy procedural time was significantly greater in water method, only in one study; in relation to pain, there was a statistically significant reduction in pain with water method, compared to the air insufflation method. **Conclusion:** The main benefit of the water colonoscopy method is significant reduction in pain during the procedure. However, several problems were found in the ten assessed studies and in pre-existing systematic reviews. We concluded by the need for further research to confirm the data.

**Key Words:** Colonoscopy, Diagnostic Techniques in Digestive System.

1. Alunos do Programa de Pós-Graduação *Latu Sensu* em Endoscopia Digestiva da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA. 2. Professores do Programa de Pós-Graduação *Latu Sensu* em Endoscopia Digestiva da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA. **Endereço para correspondência:** Dr. André Martins de Barros – Rua da Paz, 310/301 – Campo Grande – MS – CEP 79020-250/e-mail: andredebarros@gmail.com. **Recebido em:** 02/02/2016. **Aprovado em:** 14/03/2016.

#### INTRODUÇÃO

A colonoscopia é um exame considerado, atualmente, o padrão ouro para rastreamento, acompanhamento e tratamento de doenças do cólon. Tem melhor conceituação do que outros métodos diagnósticos devido à sua acurácia por propiciar a realização de biópsias, bem como por suas possibilidades terapêuticas, e ainda pela visão direta a cores. Concorrem também a viabilidade de zoom e de uso de corantes.

Pelo fato de permitir obter amostras de mucosa, este exame se torna relevante para pacientes com sangramento a esclarecer, anemias, diarreias, intestino irritável, além de ser um excelente exame para rastreamento de câncer colorretal.<sup>2</sup>

Na forma usual de realização do exame, o paciente deve ficar em decúbito lateral esquerdo em sedação profunda. É então realizado o exame de inspeção e toque retal, e, após, insere-se o colonoscópio via retal, com insuflação de ar. O lúmen do cólon se abre para melhorar a visualização do endoscopista na tarefa de introdução do colonoscópio, com objetivo de chegar ao fundo cecal e íleo terminal.

No entanto, o procedimento pode, às vezes, ser muito doloroso, e o sucesso da taxa de intubação cecal varia de acordo com a habilidade do examinador. O desconforto durante a colonoscopia pode ser proveniente da insuflação de ar, e pela formação de alças na seção flexionável do tubo.

A imersão em água resulta em retificação ou descida do cólon sigmoide ao quadrante inferior esquerdo, quando o paciente está em decúbito lateral esquerdo. Em contraste, a insuflação de gás move o sigmoide para o meio do abdômen e torna mais agudas as angulações do sigmoide.<sup>3</sup> Ademais, as taxas de inconclusão por dor, e as dificuldades técnicas do procedimento ainda são um aspecto inconveniente da colonoscopia.<sup>4</sup>

A busca por um meio mais confortável de auxiliar a inserção do colonoscópio em pacientes sem sedação resultou na idealização do método de infusão de água (no lugar da técnica de insuflação de ar), denominado “colonoscopia com água” (*water colonoscopy*).<sup>5,6</sup> O método da água é uma técnica de inserção para colonoscopia.<sup>7</sup>

O conceito básico de imersão em água baseia-se no uso de água durante a inserção, ao invés de ar, para distensão do cólon, o suficiente para visualização à frente. Bolsões de ar encontrados são aspirados, o que mantém o lúmen minimamente distendido, o que parece reduzir angulações no cólon e facilitar o avanço com menos alças no instrumento.<sup>8-10</sup>

Apesar da colonoscopia com água parecer recente, Friedland<sup>8</sup> relata que este método já é utilizado há mais de trinta anos em outros países, e a despeito de ter sido relatada desde então, não tem sido aplicada com frequência.

A preocupação quanto à complexidade do novo método e por exigir aquisição de um novo conjunto de habilidades, reduziu o entusiasmo e a aderência de mais profissionais à técnica com água.<sup>8</sup> Ainda assim, este método foi aprovado pelo Comitê de Avaliação de Tecnologia da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE).

A baixa aderência de profissionais ao método é um dos motivos para a realização da presente revisão sistemática, considerando-se a existência de outros estudos semelhantes recentes.<sup>13,14</sup>

Observou-se, ainda, que Felix W. Leung é o autor principal ou coautor da grande maioria dos estudos primários referentes a essa técnica, e também de estudos secundários de análise sobre o tema, o que poderia sugerir conflito de interesses em parte dos estudos e consequente redução da confiabilidade em relação aos resultados apresentados pela literatura concernente.

Assim, o objetivo da presente revisão foi esclarecer as limitações das revisões sistemáticas preexistentes, bem como confirmar, ou não, as vantagens do método em relação à dor, tempo de execução, taxa de sucesso na intubação cecal, e taxa de detecção de adenomas, a partir de estudos comparativos entre os métodos de colonoscopia com água *versus* ar.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, através de busca em bancos de dados digitais, como PubMed, PubMed Central, Europe PMC, Cochrane Library Databa-

se, e em publicações específicas de especialidades, como o *“World Journal of Gastroenterology”*, *“Gastrointestinal Endoscopy”*, *“Digestive Endoscopy”*, *“European Journal of Pain”*, entre outras. Utilizou-se, na busca, os termos *“colonoscopy”*, *“water colonoscopy”*, *“water method colonoscopy”*, *“water versus air colonoscopy”*; *“comparative effectiveness of water versus air colonoscopy”*; *“water infusion colonoscopy”*; *“water exchange colonoscopy”*.

Embora alguns dos estudos avaliados tenham sido incluídos em outras revisões sistemáticas, com base na ausência de cegueira dupla, suas avaliações não corresponderam ao mínimo da escala Jadad definida para o presente estudo ( $\geq 3$ ).

As avaliações foram realizadas pelos três autores deste estudo, e apenas foram incluídos os estudos unanimemente selecionados. Foram analisados 36 estudos referentes à colonoscopia por infusão de água, publicados no período entre 2009-2013. Foram excluídos sete estudos por se tratarem de revisões de literatura; dois por se tratarem de estudos de revisão sistemática; seis por apresentarem índice Jadad  $< 3$  e um, por ser quase-randomizado; três por realizarem outros tipos de comparação, que não de colonoscopia por água *versus* ar, tais como: uso ou não de capa no colonoscópio, comparação de colonoscopia com água quente *versus* fria, comparação de colonoscopia com maior ou menos quantidade de água. O quadro 1 apresenta o protocolo da pesquisa realizada.

**Quadro 1. Protocolo de Pesquisa**

Critérios de Inclusão	
DELINEAMENTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudos controlados, randomizados</li> <li>Estudos prospectivos e comparativos entre água <i>vs</i> ar</li> <li>Publicação entre 2009-2013</li> <li>Índice Jadad <math>\geq 3</math></li> </ul>
INTERVENÇÃO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colonoscopia com infusão de água <i>vs</i> colonoscopia com insuflação de ar</li> <li>Sem sedação, com sedação mínima, com sedação a pedido</li> <li>Com dificuldades no exame</li> </ul>
IDIOMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somente na língua inglesa</li> </ul>
Critérios de Exclusão	
DELINEAMENTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudos de revisão bibliográfica</li> <li>Estudos de revisão sistemática</li> <li>Período de publicação inadequado</li> <li>Estudo não comparativo e/ou com outras comparações que não água <i>vs</i> ar</li> <li>Índice Jadad <math>&lt; 3</math></li> </ul>
INTERVENÇÃO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervenções pouco claras, mal descritas ou inadequadas</li> </ul>
FORMA DE PUBLICAÇÃO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somente em texto completo</li> </ul>
Principais desfechos clínico-epidemiológicos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>taxa de intubação cecal</li> <li>tempo de intubação cecal</li> <li>taxa de detecção de adenomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo total do exame</li> <li>Avaliação da dor/desconforto do paciente durante o procedimento</li> </ul>
Estudos Analisados = 36	
<b>Estudos Excluídos = 26</b>	<b>Estudos Incluídos = 10</b>

### Descrição da técnica

A colonoscopia realizada por insuflação de ar ocorre, geralmente, com o canal de insuflação de ar aberto, e, de acordo com a necessidade, injeta-se ar no cólon para distender e abrir caminho. Manobras curtas, compressão abdominal e mudança de posição do paciente são usadas, sempre que necessário, para facilitar o avanço do colonoscópio.<sup>20</sup> Como coadjuvantes para insuflação de ar, vários métodos relacionados como a água facilitaram a passagem através de segmentos difíceis no cólon sigmoide e aceleraram a chegada à flexura esplênica e ao ceco.<sup>21</sup>

No método com água, a bomba de ar é desligada, e a água, em temperatura ambiente, é infundida pelo canal de biópsia. Reduzem-se as angulações pela aspiração de ar residual dos cólons. Quando a orientação do colonoscópio está correta, na medida em que a água é infundida, o lúmen, progressivamente, se abre. Assim como no modo com ar, o avanço do colonoscópio é feito através de movimentos para frente e para trás, para baixo e para cima, e adicional torção no aparelho. Aspiram-se resíduos fecais suspensos na água que, porventura, obscureçam a visão, e se reinfunde mais água para que a visão fique límpida.

O mesmo acontece com fezes aderidas às paredes do cólon. Caso o avanço fracasse, a alternativa disponível é o uso de manobra de compressão abdominal e/ou mudança de decúbito do paciente. Ao se alcançar o ceco, aspira-se toda a água utilizada, e se aciona o ar, para confirmação da posição, e se prossegue com o exame, retrogradamente.<sup>22,23</sup>

Alguns estudos usaram infusão de água morna como adjuvantes ao exame usual com infusão de ar, durante a inserção do colonoscópio.<sup>5,6,24</sup> Leung et al.<sup>5</sup> propuseram a técnica de usar infusão de água morna sem infusão de ar, na fase de inserção do colonoscópio. Esta técnica é baseada na infusão de água a 37°C, com a finalidade de se distenderem as áreas onde o lúmen está fechado.

Seus estudos iniciais observacionais indicaram que a infusão de água morna pode minimizar o desconforto e a dor causada pela realização do exame, sem comprometer a execução técnica do mesmo, já que a imersão em água morna distende todo o cólon e relaxa a musculatura. A água é removida durante a fase de retirada do aparelho, para reduzir o desconforto causado pelo líquido intraluminal. O principal objetivo deste procedimento é, justamente, a diminuição da dor e do desconforto durante o exame.<sup>24</sup> Por outro lado, um ensaio clínico randomizado duplo-cego de 2013 não achou diferença estatística significativa entre a taxa de detecção de

adenoma, dor, tempo de intubação cecal, tempo total do procedimento em comparação entre a colonoscopia com água morna e água gelada.<sup>25</sup>

Até o momento, não existe um método mais efetivo entre as técnicas de infusão de água durante a colonoscopia, pois não há uniformidade entre as técnicas. O volume utilizado varia de 100ml a 3000ml, e a temperatura de 17,5°C a 42°C. Alguns estudos têm revelado que água morna facilita a intubação cecal, podendo ser usado para relaxar a musculatura do cólon em substituição ao glucagon ou hioscina.<sup>26-29</sup>

### Revisão Geral dos Desfechos a Serem Avaliados

Os seguintes achados foram observados em revisão bibliográfica narrativa relativa aos parâmetros avaliados pela presente revisão sistemática.

#### DOR

Vários estudos indicam que a infusão de água pode minimizar o desconforto e a dor causados pela realização do exame, sem comprometer a execução técnica da colonoscopia.<sup>5,6, 13,30-32</sup>

As hipóteses concebidas para justificar os efeitos positivos da infusão de água morna estão embasadas na diminuição do espasmo colônico e distensão da parede local do cólon, bem como pela maior retificação do cólon descendente causada pelo peso da água sobre o mesmo.<sup>13,26-28,33</sup>

Este método facilita a inserção do colonoscópio e reduz a dor, tanto na colonoscopia total, como na sigmoidoscopia.<sup>13,31</sup> Outro estudo mais recente observou que no método, com troca constante de água, quanto mais ar se aspira, menor a dor referida pelo paciente.<sup>34</sup>

Diversos estudos relatam menor uso de sedativos pela utilização do método com água em relação ao com ar.<sup>11,20,30,33</sup> Em pesquisa randomizada controlada, com dois grupos, um com insuflação de ar e outro com água em temperatura ambiente, aplicou-se um teste de avaliação da dor abdominal, com cegueira do avaliador. As pontuações médias de dor foram superiores no grupo de insuflação de ar do que no grupo com infusão de água. A ausência de dor também foi maior no grupo com infusão de água, em comparação com os pacientes do grupo de insuflação de ar (35,6% *vs* 20,2%).<sup>3,11</sup> Leung *et al.*,<sup>5</sup> em estudo piloto, ao utilizarem infusão de grande quantidade de água durante a fase de inserção sem ar, obtiveram 52% de conclusão do procedimento sem necessidade de sedação.

A colonoscopia sem sedação permitiria algumas vantagens teóricas, entre as quais estariam: a) baixa incidência de eventos cardiorrespiratórios; b) possibilidade de retorno ao trabalho no mesmo dia do exame; c) diminuição de custos em geral, tanto diretos quanto indiretos.<sup>1</sup>

### TEMPO DE EXECUÇÃO

Em estudo com infusão manual de água através de seringa, Leung *et al.*<sup>6</sup> necessitaram de grande quantidade de água para abrir o lúmen colônico adequadamente, o que prolongou o tempo do procedimento. Em outro estudo, os mesmos autores concluíram que a principal desvantagem do método é o tempo de intubação cecal, em torno de 22,6 min.<sup>5</sup>

Em contrapartida, outra pesquisa relatou que, apesar do tempo ter sido maior no grupo com água, o grupo que utilizou ar foi apenas 2 minutos mais rápido.<sup>3</sup> Ao comparar infusão em água (200 ml), com insuflação padrão de ar durante colonoscopia, Baumann<sup>26</sup> evidenciou que a passagem através do cólon descendente é mais rápida com o método de água do que com o método de ar.

Ramirez *et al.*<sup>20</sup> e Ransibrahmanakul *et al.*<sup>4</sup> comentam que, na técnica de infusão de água, o nível de experiência do endoscopista parece ser benéfico para a velocidade de realização desse exame. Para Friedland,<sup>7</sup> o procedimento não demora mais com o método da água. Colonoscopias com imersão em água, na verdade, tendem a ser um pouco mais rápidas, tanto durante a inserção como na retirada.

A retirada é um pouco mais rápida segundo o pesquisador, pois limpeza adicional ocorreu a partir da instilação de água, havendo menor necessidade de lavagem das áreas sujas.

### INTUBAÇÃO CECAL

Investigadores têm pensado em desenvolver métodos de intubação cecal de mais fácil realização. Alguns esforços são especialmente importantes em relação ao procedimento quando realizado por profissionais em treinamento. Estes pesquisadores estão preocupados com métodos alternativos como infusão de água morna e lubrificação por óleo, pois estes métodos podem facilitar e diminuir o tempo do exame colonoscópico.<sup>26,35</sup>

Os preditores de sucesso na intubação cecal são: pacientes mais jovens, pacientes examinados no final do expediente e aumento da experiência pessoal. No último caso, para adquirir competência em colonoscopia diagnóstica, é necessária a realização de 100 a 200 exames.<sup>37-39</sup>

Em estudo comparativo entre método da água e método com ar, verificou-se pequeno aumento no tempo de intubação cecal em apenas 1,6 minutos no grupo da água; porém, neste mesmo grupo houve necessidade inferior de pressão abdominal externa realizada pelo auxiliar, e menor dose de sedativos e analgésicos durante o procedimento. Estes achados implicam em aumento de segurança para o paciente, além de menor tempo de recuperação.<sup>20</sup>

Em outra pesquisa, as colonoscopias foram realizadas por três endoscopistas em treinamento, os quais usaram volumes crescentes, entre 500 ml e 1000 ml, em temperatura ambiente.

O sucesso de intubação cecal foi similar entre o grupo que usou água e o grupo que realizou colonoscopia convencional, enquanto o tempo médio de intubação cecal foi de 10,5m no grupo da água e 16,2m no grupo controle (p < 0,001).<sup>13</sup>

Já os demais estudos verificaram que o ceco foi realmente alcançado mais rapidamente com a imersão em água.<sup>8,27</sup> Leung *et al.* encontraram uma taxa de intubação cecal significativamente maior no grupo de água em comparação com o grupo de ar (99% vs 90%).

### DETECÇÃO DE ADENOMAS

Adenomas diminutos estão particularmente em risco de serem obscurecidos por fezes residuais, e o método de água serviria para auxiliar na diluição do líquido residual do preparo, ocasionalmente com aspiração da água infundida com as fezes residuais, o que, teoricamente, melhora a taxa de detecção de adenomas.<sup>40</sup>

Todavia, diversas pesquisas demonstram que não há diferença entre o grupo de água e de ar em relação à detecção de adenomas,<sup>8</sup> enquanto outras demonstram que a taxa de detecção de adenomas é significativamente maior no método com água no cólon proximal,<sup>20</sup> enquanto a frequência de detecção de adenomas, e não a frequência de intubação cecal, é o importante, no intervalo livre de câncer, após o exame colonoscópico.<sup>41</sup>

### SÍNTESE DE DADOS

As tabelas 1 a 3 apresentam o sumário dos resultados dos 10 estudos selecionados para a presente revisão, enquanto a tabela 4 resume as limitações de cada estudo, e das revisões sistemáticas preexistentes analisadas.

**Tabela 1. Características dos Estudos**

N	Tipo	Características	Período	n água/ar	H/M	Idade-água/ar	IMC
1	RCT	S/ sedação – Imersão	2011-2012	53/57	37/27	50,4/51,1	-
<i>Bayupurama et al, 2013 - USA<sup>42-51</sup></i>							
2	RCT	Sedação mín - total/limitada	jul-dez/2010	29/29	29/22	57,2/56,3	25,0/23,7
<i>Hsieh et al, 2011a - Taiwan</i>							
3	RCT	Sedação mín.	mai-nov/2009	90/89	100/179	58,3/57,2	24,0/24,2
<i>Hsieh et al, 2011b - Taiwan</i>							
4	RCT	Água (imersão/troca) – Sedação mín.	jan-nov/2012	68-64/68	124/76	57-53/57	25-24/24,9
<i>Hsieh e Leung, 2013 - Taiwan</i>							
5	RCT	S/ sedação	2007-2009	42/40	-	66,0/66,8	-
<i>Leung et al, 2010 - USA</i>							
6	RCT	Sedação a pedido	abr-out/2009	50/50	99/1	60,7/58,3	29,5/29,9
<i>Leung et al, 2011 - USA</i>							
7	RCT	S/ sedação	2009/2011	50/50	97/3	61/60	36/37
<i>Leung et al, 2013 - USA</i>							
8	RCT	S/ sedação - difícil	2011/2012	55/55	34/76	55,8-56,6	22,0/21,3
<i>Luo et al, 2013 - China</i>							
9	RCT	S/ sedação	abr-jul/2009	116/114	134/96	58,4/58,8	24,8/25,1
<i>Radaelli et al, 2010 - Itália</i>							
10	RCT	Sedação mín.	2008-2009	31/31	61/1	61/61	-
<i>Ransibrahmanakul et al, 2010 - USA</i>							

RCT – randomized controlled trial (estudo randomizado com controle); S/ - sem; mín. mínima; N. - numeração do estudo; n - número de participantes; H/M - homens/mulheres; IMC - índice de massa corporal.

**Tabela 2. Sumário dos Desfechos dos Estudos Selecionados e Principais Resultados**

N	Intubação cecal (%)		Tempo de Intubação Cecal (min)		Detecção de Adenomas (%)		Duração do exame (min)	
	Água	Ar	Água	Ar	Água	Ar	Água	Ar
1	92,5*	89,5*	11,9±5,5*	12,9±7,1*	-	-	18,0±6,3*	18,2±8,0*
2	98-98*	98*	5,6±3,4/4,6±2,3*	4,6±2,6*	29,4/33,3*	25,5*	15,3±5,9	13,1±5,4
3	98*	98*	6,4 ± 3,1	4,5 ± 2,4	35,6*	34,8*	14,5±4,7*	13,8±5,6*
4	98-96*	97*	6,6±3,6/17,5±6,4	8,9±7,3	-	-	-	-
5	98	78	34,0*	37,0*	36*	23*	56*	56*
6	100*	100*	13,1±8,1*	11,0±5,6*	40*	36*	28,1±12,6	24,4±8,6
7	96*	88*	13±6,7*	12±7,0*	40*	28*	29±12*	28±12*
8	92,7	76,4	11,9±4,3*	11,5±6,6*	-	-	-	-
9	94*	95,5*	7,0	5,0	7,0*	10,5*	15(12-20)*	14(11-18)*
10	31*	31*	11±7,3*	10±5,5*	29*	32*	21±8,5*	24±11,6*

\*Não significante. Min - minutos; N. numeração do estudo.

**Tabela 3. Sumário de Avaliação da Dor**

N	DOR														
	Pré-exame		Colon asc.		Ceco		Inserção		Retirada		Pós-exame		Ex. completo		
	Água	Ar	Água	Ar	Água	Ar	Água	Ar	Água	Ar	Água	Ar	Água	Ar	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,1	6,4
2	-	-	-	-	-	-	3,3/3,0	4,4	1,6*/0,8*	1,3*	-	-	2,3	3,3	
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5	3,4	
4	-	-	-	-	-	-	2,4-1,5	3,8	1,4-0,7*	1,1*	0,3-0,3	1,1	-	-	
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,6	5,5	
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,3	4,9	
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0*	0,8*	3,0	5,0	
8	-	-	0,7	3,4	-	-	-	-	-	-	-	-	2,1	4,6	
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28,0**	-	
10	0,1*	0,1*	3,1	4,8	1,9*	2,1*	-	-	0,4	1,1	-	-	-	-	

\*Não significante; \*\*Somente significante quando o exame foi realizado por endoscopistas experientes.  
N. numeração do estudo; asc. - ascendente;

**Tabela 4. Sumário das limitações de cada estudo e das revisões sistemáticas**

N	LIMITAÇÕES	J
1	Estudo em 1 só centro, com alguns sujeitos de uma só clínica privada, sem cegueira	3
2	Estudo em 1 só centro, predominância de veteranos do sexo masculino	3
3	Estudo em 1 só centro, SN, exames realizados por 2 endoscopistas experientes, sem cegueira	3
4	Estudo em 1 só centro, 1 só endoscopista, examinador sem cegueira; relatório provisório	3
5	Estudo em 1 só centro (veteranos), sem cegueira, generalização restrita	3
6	Estudo em 1 só centro (veteranos), predomínio M, examinadores sem cegueira	3
7	Estudo em 1 só centro (veteranos), predomínio M, examinadores sem cegueira	3
8	Estudo em 1 só centro, examinadores sem cegueira, mas experientes	3
9	Estudo em 1 só centro, examinadores sem cegueira	3
10	Estudo em 1 só centro (veteranos), predomínio M, sem critérios de exclusão	3
11	Diferenças nos relatos limitados à aplicação de metanálise; sem cegueira dos examinadores	-
12	Heterogeneidade significativa (diferentes datas de publicação, objetivos e características dos pacientes); pequeno número de homens idosos; todos os endoscopistas sem cegueira	-

\*Leung et al., 2012.33 \*\*Jun & Bing, 2012.14. J - índice Jadad; M - masculino; SN - se necessário.

**DISCUSSÃO**

Tem havido um grande interesse nos métodos de colonoscopia com água,<sup>33</sup> principalmente devido ao desconforto causado pelo método por insuflação de ar.<sup>14</sup> A técnica de infusão de água, ao invés de insuflação de ar foi descrita, pela primeira vez, por Leung *et al.*,<sup>5</sup> a qual minimiza o desconforto do paciente e encurta o tempo de intubação cecal.<sup>14</sup>

Vários estudos randomizados e controlados têm sugerido a existência de vantagens do método com água, em comparação com o método com ar, na execução de colonoscopias, o que inclui os estudos selecionados para esta revisão sistemática.

Na análise destes estudos observou-se que: a) as diferenças entre os métodos de água vs ar, encontradas nos 10 estudos analisados, possuem dados, em grande parte, não significantes; b) nenhum dos 10 estudos apresentou cegueira-dupla, e em alguns casos, a cegueira única não foi realizada corretamente; c) o número de sujeitos foi pequeno, em todos os 10 estudos, com um total de 1.231 pacientes examinados; d) cinco estudos<sup>42,46-49</sup> apresentaram média de 50,2 sujeitos no grupo de água e 50,2 no grupo de ar; e) dois,<sup>43,51</sup> média de 30 sujeitos em cada grupo; e apenas 3 estudos,<sup>44,45,50</sup> média de 101,5 sujeitos em cada grupo; além disso, um dos 3 últimos estudos só apresenta maior número de sujeitos por haver dois grupos “água”; f) o total de mulheres examinadas foi de apenas 39,07%, em relação ao total de 1.231 sujeitos; g) entre os 10 estudos, um<sup>48</sup> examinou apenas 3 mulheres, e dois,<sup>47,51</sup> apenas uma; h) todos os 1.231 sujeitos tinham > 50 anos de idade, e a idade máxima, entre todos os estudos, foi de ~66,8; cinco<sup>43,46-48,51</sup> dos 10 estudos foram realizados em centros de veteranos, e todos o foram em um único centro.

Em relação à taxa de intubação cecal, dos 10 estudos, apenas dois<sup>46,49</sup> concluíram que há aumento significativo da taxa de intubação cecal com o método de água. Já no tempo de intubação cecal, dois estudos<sup>44,50</sup> revelaram que este foi significativamente mais longo com o método de água, e outro,<sup>45</sup> que foi maior no grupo com troca de água, em relação ao de imersão. Ao analisar a taxa de detecção de adenomas, observou-se que, embora na maioria dos estudos, este índice tenha sido numericamente maior, nenhum apresentou significância, nesse desfecho. A duração total

do exame foi significativamente maior no método de água, em apenas um<sup>43</sup> dos 10 estudos.

Em relação à dor, apenas um estudo<sup>51</sup> avaliou-a no período pré-exame, e não revelou diferenças; o mesmo estudo avaliou a dor na chegada do colonoscópio ao ceco, também sem revelar diferenças significativas. Dois estudos<sup>49,51</sup> avaliaram a dor durante a passagem do colonoscópio pelo colon ascendente, e observaram redução significativa da dor no método com água. Outros dois estudos<sup>43,45</sup> avaliaram a dor durante a inserção do aparelho, e ambos encontraram redução significativa da dor no método com água.

Estes mesmos dois estudos não encontraram diferenças significantes do índice de dor durante a retirada do aparelho, ao contrário de outro estudo<sup>51</sup> que demonstrou redução significativa da dor no método com água, em relação ao ar, na retirada do colonoscópio.

Novamente, apenas dois estudos<sup>45,48</sup> avaliaram a dor no período pós-exame: houve redução da dor no método com água, em relação ao ar, em ambos, mas a diferença foi significativa apenas em um.<sup>45</sup> A avaliação da dor, no total da colonoscopia, somente não foi apresentado por dois estudos.<sup>45,51</sup> Todos os demais encontraram redução significativa da dor no método com água, em relação ao método com insuflação de ar.

Conforme relatado na introdução do presente estudo, o autor Felix W. Leung é autor ou coautor de oito dos 10 estudos avaliados. Somente dois estudos<sup>43,51</sup> referem, formalmente, a inexistência de conflitos de interesse. Por outro lado, na revisão sistemática de Jun & Bing,<sup>14</sup> na qual vários autores foram também incluídos no presente estudo, houve pontuação pela escala Jadad superior do que a aqui assinalada para os mesmos estudos.

Após verificação objetiva, considerou-se que, provavelmente, aqueles autores consideraram a cegueira única (apenas do paciente), como cegueira dupla.

De interesse, observou-se que a maior duração do procedimento pode ser causada pela técnica de infusão de água empregada (eg. infusão manual com seringa apresenta maior gasto de tempo,<sup>51</sup> bem como a técnica de infusão com troca de água, para, por sucções de fezes residuais suspensas na água infundida, obter-se melhor visualiza-

ção<sup>43,45</sup>). O método, e não as características do paciente, foi um preditor de desconforto.<sup>46</sup>

A própria experiência do endoscopista não parece influenciar na redução da dor: em colonoscopias realizadas por endoscopistas em treinamento, com experiência no método com insuflação de ar de aproximadamente 400 colonoscopias, mas sem experiência no método com água, mostrou-se que houve menor necessidade de medicação sedativa e analgésica a despeito da inexperiência técnica.<sup>51</sup> Da mesma forma, endoscopistas em treinamento, com orientação verbal de endoscopistas experientes, apresentaram sucesso na intubação cecal, sem diferença entre os grupos de água e ar, isto é, não houve comprometimento dos índices de sucesso em intubação cecal.<sup>51</sup>

Alguns autores consideram que a falta de diferença significativa entre taxas e tempo de intubação cecal entre os métodos água/ar, não significa falta de benefício do método, mas que esses desfechos não foram comprometidos,<sup>50,51</sup> o que poderia ser um benefício, por reduzir custos e a ineficiência na execução dos procedimentos.<sup>50</sup> Importante observação foi a de que o método da água forneceu um “resgate” da intubação cecal em 3 indivíduos, após o fracasso por causa do desconforto com o método de ar.<sup>46</sup>

Observou-se que pacientes não sedados podem participar, mais facilmente, na mudança de posição e na compressão abdominal, ambas, manobras bem aceitas para facilitar a intubação, principalmente em colonoscopias difíceis. Assim, com a redução significativa da dor, com o método de infusão de água, haveria um benefício a mais,<sup>49</sup> além daquelas já comentadas, relacionadas diretamente à redução do uso de anestésicos.

Todos os estudos referem necessidade de estudos posteriores para confirmação dos dados: a) uso de água morna, ao invés de água em temperatura natural;<sup>42</sup> b) se há maior eficácia com uso de água morna *versus* antiespasmódicos;<sup>43</sup> c) infusão com seringa *vs* bomba peristáltica;<sup>44</sup> d) maior número de endoscopistas e outros centros médicos;<sup>45</sup> e) melhora da detecção de adenomas proximais;<sup>46</sup> f) aplicabilidade em não veteranos;<sup>46,47,48</sup> g) análise comparativa da taxa de intubação cecal e dor, entre método de troca de água e endoscopia com balão duplo, em pacientes com colonoscopias difíceis;<sup>49</sup> h) se há aplicabilidade do método a endoscopistas em treinamento;<sup>49</sup> i) impacto

do método de troca de água em pacientes do sexo feminino com baixo IMC, em colonoscopias prévias incompletas devido à redundância e tortuosidade, síndrome do intestino irritável, doença intestinal inflamatória, associadas à colonoscopia difícil;<sup>49</sup> j) baixa detecção de adenoma;<sup>50</sup> k) maior número de pacientes na amostra;<sup>51</sup> l) impacto sobre complicações da sedação, redução efetiva de custos, em pacientes do sexo feminino e em pacientes mais jovens.<sup>51</sup>

O que influencia o sucesso da colonoscopia, independentemente da forma utilizada, parece ser o preparo do paciente para a realização do exame. A preparação para o exame inclui fatores como o controle de patologias associadas, eventual adequação ou suspensão de medicação e limpeza intestinal. Esta preparação acarretaria a realização de um exame completo com maior facilidade, rapidez, segurança, visualização das estruturas e eventual tratamento de lesões, mesmo de pequenas dimensões. Além de ser mais barato e fácil, o preparo minimizaria riscos para o paciente e não atrasaria um diagnóstico e um tratamento adequado, quando fosse o caso.<sup>52</sup>

## CONCLUSÃO

O principal benefício do método de colonoscopia com infusão de água é a redução significativa da dor durante o procedimento, e suas consequências em relação à menor adição de sedativos e analgésicos ao paciente. Aparentemente, há ainda facilitação da intubação cecal. Entretanto, devido às condições dos estudos realizados até o presente, conclui-se que há necessidade de maiores estudos em relação a todos os desfechos analisados.

## REFERÊNCIAS

1. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112:17-23.
2. Cotton PB, Williams CB. *Practical gastrointestinal endoscopy: the fundamentals*. 6th editions. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2008. 222 p.
3. Vemulapalli KC, Rex DK. Evolving techniques in colonoscopy. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011; 27:430-438.
4. Amer Cuenca JJ, Goicoechea C, Girona-López A, et al. Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) during unsedated colonoscopy: A randomized double blind placebo controlled trial. *European Journal of Pain*. 2011; 15: 29-35.
5. Leung JW, Mann S, Leung FW. Options for screening colonoscopy without sedation: a pilot study in United States veterans. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; 26:627-631.

6. Leung FW, Aharonian HS, Leung JW, et al. Impact of a novel water method on scheduled unsedated colonoscopy in US veterans. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009; 69:546-550.
7. Friedland S, Leung FW. Learning and teaching the water method (with videos). *J Interv Gastroenterol*. 2011; 1:127-129.
8. Friedland S. The water immersion technique for colonoscopy insertion. *Gastroenterology & Hepatology*. 2010; 6: 555.
9. Tejaswi S, Stondell J, Ngo C, et al. Increase in proximal adenoma detection rate after transition from air to water method for screening colonoscopy in a community-based setting in the United States. *Journal of interventional gastroenterology*. 2013; 3: 53-56.
10. Leung FW, Friedland S, Leung JW. Water-aided methods for colonoscopy—a review of VA experience. *Journal of interventional gastroenterology*. 2013; 3: 43.
11. Cadoni S. The demise of routinely sedated colonoscopy. *Journal of interventional gastroenterology*. 2013; 3: 25.
12. Maple JT, Banerjee S, Barth BA, et al. Methods of luminal distention for colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013; 77:519-525.
13. Hamamoto N, Nakanishi Y, Morimoto N, et al. A new water instillation method for colonoscopy without sedation as performed by endoscopists-in-training. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002; 56: 825-828.
14. Jun WU, Bing HU. Comparative effectiveness of water infusion vs air insufflation in colonoscopy: a meta-analysis. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012; 15: 404-409.
15. Leung FW, Mann SK, Leung JW, et al. The water method is effective in difficult colonoscopy – it enhances cecal intubation in unsedated patients with a history of abdominal surgery. *J Interv Gastroenterol*. 2011; 1:172-176.
16. Leung FW, Leung JW, Siao-Salera RM, Mann SK. The water method significantly enhances proximal diminutive adenoma detection rate in unsedated patients. *Journal of interventional gastroenterology*. 2011; 1:8-13.
17. Leung FW, Leung JW, Siao-Salera RM, et al. The water method significantly enhances detection of diminutive lesions (adenoma and hyperplastic polyp combined) in the proximal colon in screening colonoscopy—data derived from two RCT in US veterans. *J Interv Gastroenterol*. 2011;1:48-52.
18. Leung FW, Harker JO, Leung JW, et al. Removal of infused water predominantly during insertion (water exchange) is consistently associated with a greater reduction of pain score - review of randomized controlled trials (RCTs) of water method colonoscopy. *J Interv Gastroenterol*. 2011; 1:3, 114-120.
19. Leung FW, Mann SK, Leung JW, et al. The water method is effective in difficult colonoscopy – it enhances cecal intubation in unsedated patients with a history of abdominal surgery. *J Interv Gastroenterol*. 2011; 1:4, 172-176.
20. Ramirez FC, Leung FW. A head-to-head comparison of the water vs. air method in patients undergoing screening colonoscopy. *Journal of interventional gastroenterology*. 2011; 1: 130-135.
21. Leung FW. Water-related techniques for performance of colonoscopy. *Digestive diseases and sciences*. 2008; 53: 2847-2850.
22. Leung FW. Is there a place for sedationless colonoscopy?. *Journal of Interventional Gastroenterology*. 2011; 1: 19-22.
23. Leung FW, Leung JW, Mann SK, et al. The water method significantly enhances patient-centered outcomes in sedated and unsedated colonoscopy. *Endoscopy*. 2011; 43: 816-821.
24. Leung JW, Salera RL, Toomsen L, et al. Pilot feasibility study of the method of water infusion without air insufflation in sedated colonoscopy. *Digestive diseases and sciences*. 2009; 54: 1997-2001.
25. Falt P, Šmajstrla V, Fojtik P, et al. Cool water vs warm water immersion for minimal sedation colonoscopy: a double blind randomized trial. *Colorectal Disease*. 2013; 15: e612-e617.
26. Baumann, U. A. Water intubation of the sigmoid colon: water instillation speeds up left-sided colonoscopy. *Endoscopy*. 1999; 31: 314-317.
27. Brocchi E, Pezzilli R, Tomassetti P, et al. Warm water or oil-assisted colonoscopy: toward simpler examinations?. *The American journal of gastroenterology* 2008;103: 581-587.
28. Church, J. Warm infusion for dealing with spasm during colonoscopy: simple, inexpensive and effective. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56: 672-4.
29. Park SC, Keum B, Kim ES, et al. Usefulness of warm water and oil assistance in colonoscopy by trainees. *Digestive diseases and sciences*. 2010; 55: 2940-2944.
30. Leung JW, Mann SK, Siao-Salera R, et al. A randomized, controlled comparison of warm water infusion in lieu of air insufflation versus air insufflation for aiding colonoscopy in-

- sertion in sedated patients undergoing colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal endoscopy*, 2009; 70: 505-510.
31. Leung CW, Kaltenbach T, Soetikno R, et al. Colonoscopy insertion technique using water immersion versus standard technique: a randomized trial showing promise for minimal-sedation colonoscopy. *Endoscopy*. 2010; 42: 557-63.
32. Leung FW. Water-aided Colonoscopy. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013. 42: 507-519.
33. Leung FW, Amato A, Ell C, et al. Water-aided colonoscopy: a systematic review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012; 76: 657-666.
34. Hsieh YH, Hsieh JJ, Leung FW. Water exchange and suction removal of all residual air in the colonic lumen both contribute to attenuation of insertion pain in a learning curve study. *Journal of interventional gastroenterology*. 2013; 3: 2.
35. Brocchi E, Pezzilli R, Bonora M, et al. Oil-lubricated colonoscopy: easier and less painful?. *Endoscopy*. 2005; 37: 340-345.
36. Chung JII, Kim N, Um SM, et al. Learning curves for colonoscopy: a prospective evaluation of gastroenterology fellows at a single center. *Gut and liver*. 2010; 4: 31-35.
37. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for credentialing and granting privileges for gastrointestinal endoscopy. *Gastrintest Endosc*. 1998;48:679-682.
38. Cass OW, Freeman ML; Peine CJ, et al. Objective evaluation of endoscopy skills during training. *Annals of internal medicine*. 1993; 118: 40-44.
39. Lee SH, Chung IK, Kim SJ, et al. An adequate level of training for technical competence in screening and diagnostic colonoscopy: a prospective multicenter evaluation of the learning curve. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008; 67: 683-689.
40. Leung FW, Leung JW, Siao-Salera RM et al. The water method significantly enhances proximal diminutive adenoma detection rate in unsedated patients. *Journal of interventional gastroenterology*. 2011; 1: 8-13.
41. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E; et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 1795-1803.
42. Bayupurnama P, Ratnasari N, Indrarti F, et al. The water method colonoscopy in routine unsedated colonoscopy examinations: a randomized controlled trial in diagnostic cases in Indonesian patients. *J Interv Gastroenterol*. 2013; 3:12-17.
43. Hsieh YH, Tseng KC, Hsieh JJ, et al. Feasibility of colonoscopy with water infusion in minimally sedated patients in an Asian Community Setting. *J Interv Gastroenterol*. 2011a; 1:185-190.
44. Hsieh YHY, Lin HJ, Tseng KC. Limited water infusion decreases pain during minimally sedated colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2011b May 7; 17:2236-2240.
45. Hsieh, Y-H, Leung, FW. A randomized, controlled trial comparing air insufflation, water immersion and water exchange during minimally sedated colonoscopy - an interim report. *J Interv Gastroenterol*. 2013; 3:96-99.
46. Leung FW, Harker JO, Jackson G, et al. A proof-of-principle, prospective, randomized, controlled trial demonstrating improved outcomes in scheduled unsedated colonoscopy by the water method. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010; 72(4):693-700.
47. Leung J, Mann S, Siao-Salera R, et al. A randomized, controlled trial to confirm the beneficial effects of the water method on U.S. veterans undergoing colonoscopy with the option of on-demand sedation. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:103-10.
48. Leung JW, Mann S, Siao-Salera R, et al. The established and time-tested water exchange method in scheduled unsedated colonoscopy significantly enhanced patient-centered outcomes without prolonging procedural times – A randomized controlled trial. *J Interv Gastroenterol*. 2013; 3:7-11.
49. Luo H, Zhang L, Liu X, et al. Water exchange enhanced cecal intubation in potentially difficult colonoscopy. Unsedated patients with prior abdominal or pelvic surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013; xx(x):1-7.
50. Radaelli F, Paggi S, Amato A, Terruzzi V. Warm water infusion versus air insufflation for unsedated colonoscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:701-9.
51. Ransibrahmanakul K, Leung JW, Mann SK, et al. Comparative effectiveness of water vs. air methods in minimal sedation colonoscopy performed by supervised trainees in the US-randomized controlled trial. *Am J Clin Med*. 2010;7:113-8.
52. Cremers MI. Preparação intestinal para colonoscopia: como melhorar?. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2012; 19: 167-169.

## Varizes de ceco não hemorrágicas

### Variceal Bleeding Not Cecum

VALDEMIR JOSÉ ALEGRE SALES,<sup>1,2</sup> MARIANA RUBEZ JEHÁ,<sup>2</sup> MARCELA CÂMARA MOURA SILVA,<sup>3</sup> MATHEUS JOSÉ MAIA PEREIRA,<sup>3</sup> RAPHAEL BACCO GUSMÃO DA ROCHA<sup>3</sup>

**Introdução:** Paciente do sexo masculino, branco, com 54 anos, etilista crônico, assintomático, foi submetido à colonoscopia como método diagnóstico para prevenção de doença neoplásica, evidenciando-se a presença de varizes de ceco de médio e grosso calibre (figuras 1 e 2). O encontro de varizes no ceco associado à hipertensão portal é raro, sendo observado em 3,4% e está frequentemente associado ao acometimento difuso dos demais segmentos cólicos, além da esclerose ou trombose das veias mesentéricas ou mesmo à atresia do trato biliar.

Para o diagnóstico das varizes do cólon inúmeros exames podem ser indicados, como a colonoscopia, o enema opaco com duplo contraste, a angiografia mesentérica, a cintilografia nuclear abdominal, a tomografia computadorizada abdominal, a angiotomografia computadorizada abdominal, a cápsula endoscópica, a eco-endoscopia e o doppler colorido do fluxo mesentérico. A colonoscopia continua sendo o melhor método diagnóstico e terapêutico; entretanto, a insuflação excessiva feita durante o exame pode provocar o colapso destas varizes, o que determina uma menor efetividade deste procedimento, situação que pode ser acentuada durante uma hemorragia aguda associada à hipotensão arterial.

Na vigência de hemorragia, o tratamento envolve métodos endoscópicos, de radiologia intervencionista ou mesmo cirúrgico, com a realização de colectomia parcial ou total. A escleroterapia ou a terapia de embolização venosa, empregadas para o controle de varizes cólicas hemorrágicas, deve ser realizada com extremo cuidado devido à possibilidade da comunicação direta deste plexo vascular com a veia cava inferior e não devem ser consideradas como o tratamento definitivo, uma vez que não há decompressão do sistema venoso portal e a causa básica da hipertensão persiste, podendo desencadear o surgimento de um plexo venoso colateral na região.



ANÚNCIO  
A DEFINIR

1. Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté e Cirurgião Geral do Hospital Regional do Vale do Paraíba, Taubaté. 2. Hospital Regional do Vale do Paraíba, Taubaté. 3. Hospital Regional do Vale do Paraíba, Taubaté. **Endereço para correspondência:** xxxxxxxxxxxxxx **Recebido em:** ..... **Aprovado em:** .....



ANÚNCIO  
FERRING