



ISSN 1678-5436

THE BRAZILIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY

ÓRGÃO CIENTÍFICO OFICIAL DA SOCIEDADE DE GASTROENTEROLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Jornal Brasileiro de GASTROENTEROLOGIA

VOLUME 10 - No. 1

JANEIRO/MARÇO 2010

JBG – JORNAL BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA

Órgão Científico Oficial da
Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro

VOLUME 10 NÚMERO 1 JANEIRO/MARÇO DE 2010

EDITORIAL

- XX Jornada da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro 3
José Galvão-Alves

ARTIGO ORIGINAL

- Lesão hepática por ervas medicinais
Liver injury from medicinal herbs 5
*Zulane da Silva Tavares Veiga, Gustavo Henrique Santos Pereira,
Flavia F. Fernandes, Daniela Martins Mariz, João Luiz Pereira*

ARTIGOS DE REVISÃO E ATUALIZAÇÃO

- Inflammatory bowel disease: definition and classification
Doença inflamatória intestinal: definição e classificação 15
Claudio Fiocchi
- Classificação das esofagites
Esophagites classification 18
*Luiz João Abrahão Junior, Luiz João Abrahão, Ana Cristina de A. Abrahão Oliveira,
Eponina Maria de Oliveira Lemme*
- Gastrite por *Helicobacter pylori* – Como eu trato e conduzo
Helicobacter pylori gastritis – How I treat and conduct 23
Luiz Artur G. Juruena de Mattos
- Pancreatites – Definição e classificação
Pancreatitis - Definition and classification 26
José Galvão-Alves, Marta Carvalho Galvão
- Manifestações cutâneas de doenças gastrintestinais
Skin manifestations of gastrointestinal diseases 35
Maria Paulina Villarejo Kede

RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

- Nódulo hepático – um desafio clínico: Sarcoma Embrionário Indiferenciado de Fígado
Liver mass – a clinical challenge: undifferentiated embryonal sarcoma of the liver 37
*Kátia Valéria Bastos Dias Barbosa, Cléber Soares Júnior, Emílio Augusto Campos Pereira de
Assis, André Noronha Arvellos, Monik Assis Espíndula, Andressa Barra*

- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO** 44

Editorial

XX Jornada de Gastroenterologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

No período de 25-27 de março de 2010, no Colégio Brasileiro de Cirurgiões, deu-se a XX Jornada de Gastroenterologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, com um público de mais de 500 participantes.

Além da presença dos professores Vicente Arroyo (Barcelona) e Cláudio Fiocchi (Cleveland), participaram mais 50 conferencistas nacionais.

No dia 27 de abril, a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) muito nos honrou ao lançar o 1º projeto "Jovem Gastroenterologista" durante nossa XX Jornada, com a presença de um dos coordenadores deste notável projeto, o Dr. Odery Ramos Junior (PR), que apresentou detalhadamente o projeto.

Seguiu-se a entrega do prêmio aos 3 primeiros classificados de nosso tradicional concurso "Prêmio Jovem-Gastro – Prof. Rodolpho Rocco". Este prêmio, em seu décimo sétimo ano, teve a participação de 60 jovens médicos.

Os prêmios foram entregues pelos professores Pietro Novellino (Presidente da Academia Nacional de Medicina), José Augusto Messias (Presidente da Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro) e do representante da FBG, Odery Ramos Junior.

Foi um belo encerramento, fechando o evento com chave de ouro.

José Galvão-Alves

Editor Chefe do Jornal Brasileiro de Gastroenterologia



Lesão hepática por ervas medicinais

Liver injury from medicinal herbs

Zulane da Silva Tavares Veiga, Gustavo Henrique Santos Pereira, Flávia F. Fernandes, Daniela Martins Mariz
Médicos do Setor de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Geral de Bonsucesso (Ministério da Saúde – Rio de Janeiro – RJ)

João Luiz Pereira
Chefe do Setor de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Geral de Bonsucesso (Ministério da Saúde – Rio de Janeiro – RJ)

-
- ◆ 2000 a.C. - Venha até aqui e coma esta raiz;
 - ◆ 1000 d.C. - Esta raiz é coisa de ateu, faça esta oração ao Deus que está no céu;
 - ◆ 1850 d.C. - O Deus não está no céu, quem reina é a razão. Venha até aqui e beba esta poção
 - ◆ 1940 d.C. - Esta poção é para enganar o oprimido, sugiro que você tome comprimido;
 - ◆ 1985 d.C. - Este comprimido é antigo e exótico. Chegou o momento de tomar antibiótico;
 - ◆ 2000 d.C. - Antibiótico te deixa fraco e infeliz. Eis um novo tratamento: coma esta raiz.”
- (autor desconhecido)
-

Resumo: O interesse por ervas medicinais tem aumentado de forma proeminente no mundo ocidental. Ao mesmo tempo, evidências de hepatotoxicidade relacionadas ao consumo desses produtos vêm sendo publicadas de forma crescente. As ervas medicinais são largamente consumidas apesar de pouca comprovação de suas propriedades farmacológicas. O reconhecimento dessas substâncias como agentes causais de lesão hepática requer alto grau de suspeição além de informação que nem sempre é fornecida pelo paciente. A falta de controle da comercialização pelos órgãos reguladores oficiais contribui para o acesso e o uso indiscriminado desses produtos pela população.

Palavras-chave: Ervas medicinais; lesão hepática; hepatotoxicidade.

Abstract: The interest in medicinal herbs has increased prominently in the Western world. In the meantime, evidence of liver toxicity related to consumption of these products have been increasingly published. Medicinal herbs are widely consumed despite little knowledge of its pharmacological properties. The recognition of these substances as the causative agents of liver injury requires a high degree of suspicion as well as information that is not always provided by the patient. The lack of marketing control by official regulatory agencies contributes to access and indiscriminate use of these products by population.

Key words: Medicinal herbs; liver injury; hepatotoxicity.

INTRODUÇÃO

Lesão hepática causada por ervas medicinais constitui um sério problema de saúde pública cuja incidência vem aumentando nos últimos anos em diferentes países.

Apesar da crença de que essas substâncias são seguras, muitas delas estão relacionadas à lesão hepática

com espectro de gravidade que pode variar de doença subclínica, com alterações laboratoriais enzimáticas até insuficiência hepática fulminante com necessidade de transplante hepático.

O presente artigo objetiva resumir as evidências de potencial hepatotoxicidade por ervas medicinais e apontar os problemas cuja correção possa ser benéfica para o uso adequado dessas substâncias.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A utilização de plantas medicinais ocorre desde a Antiguidade e por muito tempo constituiu o arsenal terapêutico dos nossos ancestrais e das populações indígenas. De acordo com a OMS, plantas medicinais são todas aquelas silvestres ou cultivadas, utilizadas como recurso para prevenir, aliviar, curar ou modificar um processo fisiológico normal ou patológico, enquanto fitoterápicos são produtos medicinais acabados ou etiquetados cujos componentes ativos são formados por partes de plantas ou outro material vegetal ou combinações destes em estado bruto ou em forma de preparações vegetais.¹

Nos últimos anos, a utilização de fitoterápicos e ervas medicinais vem aumentando de forma significativa em diversos países da Europa e nos Estados Unidos (EUA).^{2,3} Uma pesquisa recente realizada nos EUA apontou que a porcentagem da população adulta que utiliza regularmente medicamentos alternativos aumentou de 34% em 1990 para 42% em 1997, e que o valor movimentado estimado com estas drogas aumentou de 1,8 bilhão em 1990 para 5,1 bilhões de dólares em 1997.³

O aumento da popularidade destes produtos é atribuído a diversos fatores como: insatisfação com a medicina convencional associada ao desenvolvimento de efeitos colaterais de medicamentos sintéticos; concepção equivocada de que produto natural traduz segurança e ausência de reações adversas; reputação de que são substâncias tradicionais de uso milenar, como é o caso das ervas chinesas; facilidade de acesso a esses produtos, que muitas vezes são vendidos de forma descontrolada e sem receita médica, com compra disponível inclusive pela internet; falta de acesso à medicina convencional pela população de baixa renda, com conseqüente automedicação e a influência da mídia na divulgação de informações errôneas sobre os efeitos das plantas medicinais e fitoterápicos.

Um fator preocupante é que muitos desses produtos são misturas de vários ingredientes e plantas, extraídos por variadas técnicas, o que torna difícil a identificação do componente farmacológico ativo e dos compostos tóxicos. Além disso, já foram descritas contaminações de ervas por toxinas fúngicas como aflatoxinas, pesticidas, microrganismos, metais pesados e drogas sintéticas.⁴

Outra preocupação em relação às ervas medicinais e fitoterápicos decorre do fato de não serem reguladas com o mesmo rigor que as drogas patenteadas convencionais, o que potencialmente leva a uma ausência de padronização em relação aos seus componentes. Essas drogas passam por um número reduzido de estudo, que nem sempre empregam metodologia adequada e

tampouco passam por testes de segurança requeridos antes de serem lançadas no mercado. Nos EUA, por exemplo, os fitoterápicos são enquadrados como suplementos dietéticos, sendo regulados nos mesmos padrões de produtos da indústria alimentícia que requerem apenas "boas práticas de fabricação".⁵

Interações entre ervas medicinais e drogas sintéticas são outra fonte de problemas associados ao uso desses produtos. Por exemplo, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), habitualmente prescrito para depressão, interage com inúmeros medicamentos convencionais incluindo digoxina, sinvastatina, warfarin e ciclosporina, pelo mecanismo de indução enzimática nos citocromos P450, 3A4, 2C9, MDR1.⁶

Nos últimos cinco anos, um número considerável de relatos foi publicado sobre toxicidade hepática associada a produtos botânicos e ervas medicinais. Algumas ervas têm sido identificadas como causa de hepatite aguda e crônica, colestase, cirrose hepática, lesões vasculares, hepatite fulminante e insuficiência hepática. Segundo um estudo multicêntrico conduzido nos EUA pelo Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), aproximadamente 10% dos 300 casos de lesão hepática induzida por droga foram atribuídos a um ou mais produtos contendo erva medicinal.⁷ Em outro estudo publicado em Singapura, 52% de 29 casos de doença hepática induzida por drogas acompanhados por um ano foram causados por ervas chinesas tradicionais.⁸

Pode-se concluir, a partir dos estudos e relatos de casos publicados até o momento, que assim como as drogas sintéticas convencionais, as ervas medicinais podem causar lesão hepática.

MECANISMOS DE LESÃO HEPÁTICA

As reações hepatotóxicas são divididas em tipo A ou intrínsecas e tipo B ou idiossincráticas.⁹

As reações de tipo A caracterizam-se pelo desenvolvimento de hepatotoxinas que agredem diretamente o hepatócito. Estas ocorrem de forma previsível, dose-dependente, possuem curta fase de latência e podem ser reproduzidas em modelos experimentais.

As reações Tipo B ocorrem de forma imprevisível e presume-se que envolvam mecanismos imunológicos. Caracteristicamente não há uma relação de dose-dependência e não podem ser reproduzidas em modelos experimentais.

FATORES DE RISCO

Existem fatores de risco que favorecem o desenvolvimento de lesão hepática induzida por drogas.⁹ São eles:

- Idade avançada: estudos epidemiológicos demonstram que pacientes geriátricos são duas a três vezes mais suscetíveis às reações medicamentosas, possivelmente devido à redução do tamanho do fígado e à diminuição do fluxo sanguíneo hepático.

- Sexo feminino: parece ser mais predisposto a apresentar lesões hepáticas induzidas por drogas.

- Estado nutricional: O sistema P-450 tem sua atividade diminuída nas pessoas desnutridas.

- Uso concomitante de outras drogas: A atividade metabólica do P-450 pode ser aumentada com o uso concomitante de determinadas drogas.

- Uso abusivo de álcool: O álcool em uso crônico induz o P-450 I e II, aumentando o efeito tóxico de algumas drogas.

- Fatores genéticos: O P-450 pode ser influenciado por variações genéticas que podem modular a hepatotoxicidade de muitas substâncias.

DIAGNÓSTICO

Determinar a ocorrência de lesão hepática induzida por droga constitui um desafio. Como não há um biomarcador diagnóstico específico, esta hipótese deve ser considerada sempre que for detectada disfunção hepática para o qual não haja etiologia específica identificada em paciente com história de uso de medicamentos. Para sistematizar e avaliar de forma objetiva a relação de causalidade entre o evento e o agente suspeito, foram desenvolvidas algumas escalas entre elas: a CIOMS (Council of International Organization of Medical Sciences) e a RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Estas escalas atribuem uma pontuação (+ 3 a -3) para cada tópico. Baseada no *score* final é estabelecida a relação de causalidade que é classificada como muito provável (>8), provável (6-8), possível (3-5), improvável (1- 2) ou excluída(0).^{10,11} (Tabela 1)

Tabela 1. Escala CIOMS de predição de associação entre exposição a droga e hepatotoxicidade

Tópico	Score
Critérios cronológicos	
Tempo do uso da droga até início dos sintomas	+2 a +1
Tempo entre a suspensão da droga e o início dos sintomas	+1 a 0
Período de evolução dos sintomas	-2 a +3
Fatores de risco	
Idade	+1 a 0
Uso de álcool	+1 a 0
Uso concomitante de outras drogas	-3 a 0
Exclusão de causas não relacionadas a drogas	-3 a +2
Dados bibliográficos	0 a +2
Reexposição	-2 a +3

Infelizmente muitos pacientes não informam o uso de ervas medicinais mesmo se questionados pelo profissional de saúde, geralmente por não considerarem o produto uma medicação. Além disso, muitos médicos não perguntam sobre o seu uso durante a anamnese. Isso resulta em desconhecimento, e, conseqüentemente, subavaliação do problema.

Neste artigo, faremos uma descrição das principais ervas medicinais utilizadas no Brasil e no mundo que vêm sendo reportadas como causa de lesão hepática. Embora muitas delas estejam claramente implicadas, há algumas, particularmente aquelas identificadas por ocasionais relatos de caso, cuja relação é incerta.

Babosa (*Aloe vera*)

A *Aloe vera* é uma espécie de planta liliácea, nativa do norte de África, originária das regiões desérticas, sendo também encontrada em certas zonas tropicais do mundo. Pesquisadores encontraram relatos do uso desta planta entre civilizações antigas como os egípcios, gregos, chineses, macedônios, japoneses e mesmo citações na Bíblia deixam claro que era comum o uso desta planta na Antiguidade. Utilizada geralmente de forma tópica para queimaduras na pele e para hidratação por sua ação cicatrizante, também vem sendo utilizada por via oral como antioxidante e para rejuvenescimento. Pela Legislação Brasileira somente cosméticos e medicamentos fitoterápicos podem ser fabricados industrialmente a partir da planta. Alimentos, como suco e isotônico vendidos em outros países, não estão autorizados a serem produzidos devido à falta de pesquisas relacionadas a segurança alimentar. Há relatos de caso publicados de hepatite aguda e insuficiência hepática causados por *Aloe vera*.^{12,13}

Boldo (*Peumus boldus*)

Originário do Chile, é uma planta muito utilizada no Brasil como colerético e colagogo. Seu princípio ativo é a boldina, substância antioxidante, responsável por diversos de seus efeitos. Já foram descritos casos de hepatotoxicidade¹⁴ e anafilaxia¹⁵ após a utilização de boldo. São escassos os trabalhos que avaliaram os efeitos tanto de extratos brutos de boldo como da boldina sobre enzimas ligadas à biotransformação de fármacos. O único estudo encontrado, o qual está diretamente relacionado com enzimas do citocromo P-450,¹⁶ mostrou que a boldina não apresentou efeito sobre a CYP2E1. São necessários mais estudos envolvendo esta erva medicinal.

Borragem (*Borago officinalis*)

É uma planta herbácea anual, mediterrânea, utilizada

no tratamento de afecções respiratórias, tensão pré-menstrual e como anti-inflamatório. Seu uso é mais conhecido através do óleo de borragem. Este óleo é extraído da semente da planta e é utilizado em afecções cutâneas, tanto por aplicação tópica como por ingestão. É também indicado para chás, mas pelo fato das folhas da borragem possuírem pêlo, é necessário passar o chá por um processo de filtração. As flores e as folhas contêm alcaloides pirrolizidínicos que estão envolvidos em hepatotoxicidade e atividade carcinogênica.^{17,18}

Cambará (*Lantana camara*)

Arbusto muito comum, presente na Bahia, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul. Utilizado para doenças respiratórias e para distúrbios gastrointestinais, usam-se as folhas para fazer chá. As hepatotoxinas responsáveis são os triterpenoides pentacíclicos, também chamados lantadenos. Os lantadenos A e B são metabolizados pelas enzimas do sistema microsomal hepático convertendo-se em metabólitos ativos que podem provocar colestase intra-hepática.^{19,20}

Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*)

Originária da floresta de coníferas na América do Norte. Relatos indicam que a Cáscara-Sagrada vem sendo utilizada por índios nativos americanos há mais de 1.000 anos. Na medicina popular, a parte utilizada da Cáscara-Sagrada são as cascas de seu tronco envelhecidas por pelo menos um ano. Tem propriedades laxativas devido aos compostos antraquinônicos presentes na planta, por esta razão é utilizada para o tratamento de constipação intestinal. Seu mecanismo de toxicidade é desconhecido. Pode provocar hepatite colestática.²¹

Chá verde (*Camellia sinensis*)

Originário da China, consumido largamente em todo o mundo sob forma de chá obtido de suas folhas por suas supostas propriedades terapêuticas. Utilizado como antioxidante e para redução de peso. Sua eficácia não foi comprovada e seu uso está associado a reações de hepatotoxicidade. Relatos de hepatite aguda, crônica e hepatite fulminante com realização de transplante hepático após ingestão deste agente vêm sendo publicados.²²⁻²⁸ Em dezembro de 2003 um suplemento alimentar para perda de peso à base de chá verde (Exolise®, Archofarma) foi suspenso na França e na Espanha após registro de 13 casos de hepatotoxicidade associado ao consumo do produto.²⁸ O mecanismo de lesão é intrínseco sendo atribuído às catequinas ou seus metabólitos que podem atingir níveis tóxicos com a administração

repetida do produto induzindo *stress* oxidativo no fígado.

No Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Geral de Bonsucesso (HGB) atendemos uma paciente com níveis elevados de transaminases e que durante a investigação, em que todos os marcadores de doenças hepáticas foram negativos, a paciente, que inicialmente negou uso de qualquer medicação, relatou o uso de chá verde. Após a suspensão do produto, houve queda gradual com posterior normalização das enzimas hepáticas.

Chaparral (*Larrea tridentate*)

Originário do Oeste dos Estados Unidos da América (EUA) e México, muito utilizado pelos índios americanos onde era ingerido como chá para alívio de dores osteomusculares e picadas de cobra.²⁹ O extrato da planta é comercializado sob forma de tabletes, cápsulas ou unguentos e possui presuntivas propriedades anti-inflamatórias, purificantes e antioxidantes além de agente redutor de peso. Também já foi utilizado como tratamento alternativo para infecção pelo HIV.²⁹ O mecanismo de hepatotoxicidade é por inibição da ciclooxigenase e do citocromo P-450. Desde 1990, relatos de hepatotoxicidade vêm sendo notificados ao FDA nos EUA em um total de 13 casos, com relatos de hepatite aguda, hepatite subaguda, hepatite colestática e dois casos de hepatite fulminante com realização de transplante hepático.³⁰⁻³³

Cimicífuga racemosa (*Cimicífuga racemosae rhizoma*)

É uma planta medicinal nativa da América do Norte utilizada no tratamento dos sintomas da menopausa como alternativa à terapia de reposição hormonal. Há diversos relatos de caso de hepatite aguda associado ao seu uso e dois casos de hepatite fulminante com realização de transplante hepático.^{34,35} Há relato ainda de um caso de hepatite autoimune induzido por cimicífuga.³⁶ Desencadeia lesão hepatocelular aguda com níveis elevados de transaminases associados a hiperbilirrubinemia. A Agência Europeia para a Avaliação de Medicamentos (EMEA) divulgou um alerta sobre fitoterápicos contendo *Cimicífuga racemosa* assim como a Anvisa no Brasil.³⁷

Confrei (*Symphytum officinale*)

Utilizado para distúrbios digestivos e como cicatrizante, tem sido implicado como causa de doença hepática veno-oclusiva (DVO) nos EUA com vários relatos de casos da doença em pacientes que fizeram uso deste produto.³⁸⁻⁴¹ O mecanismo de ação envolve toxicidade direta. Possui alcaloides pirrolizidínicos na sua compo-

sição os quais são comprovadamente hepatotóxicos e carcinogênicos.⁴² Pode simular a Síndrome de Budd-Chiari.⁴³ A hepatotoxicidade por este agente é bem documentada e sua venda encontra-se proibida em muitos países, como Alemanha e Canadá.²¹ No Brasil, considerando as evidências de toxicidade, o Ministério da Saúde proibiu seu uso interno em 1992, restringindo as indicações do produto ao uso externo.

Copaíba (*Copaífera officinalis*)

As copaibeiras são árvores comuns no Sudeste brasileiro e na região Amazônica. Através de um orifício realizado no tronco é extraído um óleo-resina chamado óleo de copaíba. Esse óleo é utilizado na medicina popular brasileira como anti-inflamatório das vias aéreas superiores e das vias urinárias tendo aplicação mais ampla como antisséptico.⁴² Atualmente, esse óleo é comercializado em farmácias e lojas de produtos naturais de todo o País. O mecanismo de toxicidade é desconhecido, mas estudos sugerem o mecanismo dose-dependente.⁴² No HGB atendemos uma paciente com hepatite aguda que fazia ingestão contínua deste agente. Após vasta investigação, que foi negativa para as causas habituais de hepatite aguda, optou-se pela suspensão do agente com remissão do quadro e retorno das transaminases para os níveis basais.

Ervas chinesas

As ervas chinesas são usadas há centenas de anos como medicamentos tradicionais. A maioria consiste em uma mistura de ervas com preponderância de um tipo chamada geralmente de Erva-Rei.²⁹ Podem causar lesão hepática com diversos graus de gravidade. As duas substâncias mais frequentemente implicadas são:

- Ma Huang (*Ephedra sinica*): Utilizada para redução de peso, alergias respiratórias e bronquite. O mecanismo de hepatotoxicidade é imunoalérgico. Há uma série de relatos de casos de hepatite aguda e um caso de exacerbação de hepatite autoimune após uso da erva.⁴³⁻⁴⁸
- Ji Bu Huan (*Lycopodium serratum*): Vem sendo usado como sedativo e analgésico. O mecanismo de toxicidade é desconhecido. Há relatos de caso de hepatite aguda e crônica, hepatite colestatia e fibrose hepática.⁴⁹⁻⁵¹

Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*)

Esta erva medicinal tem seu uso relatado desde a época das cruzadas. Ao longo dos séculos foi utilizada para tratamento de depressão sendo utilizada atualmente. O mecanismo de toxicidade ainda não foi totalmente esclarecido, mas sabe-se que é um potente indutor enzimático (citocromo P-450 isoenzima CYP1A2) que pode interferir

nos níveis plasmáticos de alguns fármacos de amplo uso como digoxina, warfarin, antidepressivos tricíclicos, sinvastatina, antirretrovirais e ciclosporina.⁵²

Erva-de-Santa-Maria (*Chenopodium ambrosioides* L)

É uma planta herbácea anual ou perene nativa da América tropical. De suas folhas e flores é extraído um óleo volátil com 60%-80% de ascaridol. Muito utilizado como anti-helmíntico, seu uso foi abandonado por causa dos seus efeitos de hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e neurotoxicidade. O mecanismo de lesão é por possível toxicidade direta do ascaridol. Há relatos na literatura de intoxicações graves e morte.^{53,54}

Espinheira-Santa (*Maytenus ilicifolia*)

Árvore nativa da América do Sul, suas folhas são utilizadas para tratamento de distúrbios gastrointestinais e externamente usadas como cicatrizante. Interação com esteroides anabólicos e metotrexate pode causar hepatotoxicidade.⁴²

Kava-Kava (*Piper methysticum*)

Utilizada para tratamento da ansiedade, estresse, insônia, agitação e depressão. O mecanismo de toxicidade provável é dose-dependente. Mostra-se segura quando utilizada por via oral isoladamente e por curto período. Porém, há relatos de efeitos adversos significativos em pacientes com o uso por um período superior a três meses.⁵² Na Alemanha e Suíça, vários casos de toxicidade hepática grave foram relacionados com produtos contendo extrato de Kava-kava. Baseado na avaliação de efeitos adversos notificados, autoridades regulatórias na Suíça, França, Alemanha e Reino Unido proibiram a comercialização de produtos contendo o extrato.²⁹ Pode induzir hepatite aguda e crônica, colestase e hepatite fulminante.^{21,29,52} No nosso serviço atendemos uma paciente que apresentava hepatite fulminante por ingestão prolongada de extrato de Kava-kava com necessidade de transplante hepático que foi bem sucedido. O explante revelou necrose hepática maciça.

Losna (*Artemisia absinthium* L)

Pequeno arbusto originário da Europa e Ásia, frequentemente cultivado em jardins e hortas. O licor de absinto, uma das bebidas fabricadas com a losna, foi muito utilizado como droga no século XIX. Na medicina popular, o chá é preconizado para distúrbios hepáticos, indução do

ciclo menstrual e como anti-helmíntico. A toxicidade hepática está relacionada com a presença de tujona, que é um dos componentes principais do óleo volátil. O mecanismo de toxicidade é dose-dependente.⁵⁵

Poejo (*Mentha pulegium*)

Erva rasteira, perene, de origem europeia e cultivada no Sul do Brasil. Na medicina popular é utilizada para afecções respiratórias, distúrbios gastrointestinais e para indução do ciclo menstrual. Contém pulegona e seu metabólito (mentoflurano) que é oxidado pelo citocromo P-450 causando depleção de glutathione e consequente lesão hepatotóxica. Há diversos relatos de caso de hepatite aguda, alguns com evolução fulminante.^{56, 57, 58}

Sacaca (*Croton cajucara*)

É uma planta nativa da região Amazônica, popularmente conhecida como Sacaca. Pode ser encontrada em farmácias de produtos naturais do Norte e Sudeste do país, em diferentes formulações, sendo amplamente comercializada em feiras livres da região Amazônica.⁴² Tradicionalmente as cascas do caule são mais consumidas que as folhas. Utilizada no tratamento do diabetes, dispepsia, dislipidemia e distúrbios hepáticos. O uso desta erva em tratamentos prolongados pode causar hepatite aguda, hepatite crônica e hepatite fulminante.⁴² Há registros em Belém, na década de 1990, de diversos casos de hepatite aguda após uso da planta, alguns com evolução para óbito. O Hospital Universitário da UFPA possui um histórico significativo de pessoas que desenvolveram lesão hepática as quais estavam ingerindo folhas em dietas prolongadas de emagrecimento.⁴² No HGB atendemos uma paciente que apresentou aumento de enzimas hepáticas após uso contínuo de sacaca com retorno aos níveis normais após suspensão da erva.

Sene (*Cassia angustifolia*)

É uma planta nativa da Ásia tropical, incluindo subcontinente indiano. Vem sendo utilizada por suas propriedades medicinais desde o século IX, mas seu uso como laxativo teve destaque apenas na época do Renascimento. Seus principais componentes ativos são os glicosídeos diméricos. Os componentes tóxicos são os derivados da antraquinona os quais induzem lesão hepatocelular. Casos de hepatotoxicidade já foram descritos.^{21,59}

Valeriana (*Valeriana officinalis*)

Erva medicinal oriunda da Ásia e Europa conhecida há mais de 2.000 anos. Utilizada para tratamento de ansie-

dade, insônia, cefaleia e dificuldade de concentração. O mecanismo de toxicidade é desconhecido. Há relatos de caso de hepatite aguda no Reino Unido e na Nicarágua.^{6,21,29, 60}

REGULAÇÃO GOVERNAMENTAL

No Brasil, resoluções recentes de Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), de 16 de março de 2004, visam à normalização do registro de medicamentos fitoterápicos. A resolução RDC nº 48 determina que estudos de validação constituem uma exigência que visa normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos como parte essencial das Boas Práticas de Fabricação de modo a garantir a qualidade de um medicamento. Outras resoluções da mesma data fornecem as referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos (Resolução nº 88), tratam dos detalhes para realização dos estudos de toxicidade (Resolução nº 90) e fornecem os requisitos necessários para o processo de registro (Resolução nº 91), além da Lista de Registro Simplificado (Resolução nº 89).⁶¹

CONCLUSÃO

Há na população em geral um conceito equivocado amplamente difundido de que natural significa seguro e que o fato de uma substância ter seu uso relatado desde a Antiguidade assegura sua eficácia e segurança. Cabe aos profissionais de saúde, pesquisadores e a imprensa alertar e conscientizar a população sobre o potencial risco do uso indiscriminado de ervas e fitoterápicos. As primeiras regulamentações vêm sendo implantadas pelos órgãos de controle sanitário para o registro destes produtos, mas grande parte do uso popular é baseado na venda em mercados, lojas de produtos naturais e feiras livres. Atualmente, não há meios de fiscalização que garantam um controle de qualidade das ervas comercializadas nestes locais. Uma regulação rigorosa na autorização de comercialização desses produtos denominados naturais é essencial para minimizar o dano que eles podem causar.

Estudos multidisciplinares são necessários para que seja ampliado o conhecimento sobre ervas medicinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bulletin of the World Health Organization. Regulatory situation of herbal medicines. A worldwide review, Geneva, 1998.
2. Seeff LB. Are herbals as safe as their advocates believe? J Hepatol. 2009;50(1):13-6.
3. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. JAMA. 1998;280(18):1569-75.

4. De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med.* 2002;347(25): 2046-56.
5. Leak JA. Herbal medicine: Is it an alternative or an Unknown? A Brief review of popular herbals used by patients in a pain and symptom management practice setting. *Current Science.* 1999;3:226-36.
6. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2002;22:195-206.
7. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, *et al.* Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924-34.
8. Wai CT. Presentation of drug-induced liver injury in Singapore. *Singapore Med.* 2006;47:116-20
9. Souza AFM, Ornellas AT, Gaburri PD, Ferreira LEVVC, Chebli, MF In: Renato Dani: *Gastroenterologia Essencial.* Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1998:468-83.
10. Benichou C, Uclaf R. Criteria of drug-induced disorders: report of an international consensus conference. *J Hepatol.* 1990;11:272-6.
11. Standardization of definitions and criteria of causality assessment of adverse drug reactions. Drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990.28(8):317-22.
12. Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. Oral Aloe vera induced hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2007.41:1740-3.
13. Curciarello J, Ortúzar S, Borzi S, Bosia D. Severe acute hepatitis associated with intake of Aloe vera tea. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:436-8.
14. Piscaglia F, Leoni S, Venturi A, Graziella F, Donatti G, Bolondi L. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:236-9.
15. Monzon S, Lezaun A, Saenz D, Marquinez Z, Bernedo N, Uriel O, *et al.* Anaphylaxis to boldo infusion, a herbal remedy. *Allergy.* 2004;59:1019-20.
16. Kringstein P, Cederbaum AI. Boldine prevents human liver microsomal lipid peroxidation and inactivation of cytochrome P4502E1. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:559-63.
17. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia 2ª edição: 234-5 Fundação Calouste Gulbenkian.
18. Alonso JR. *Tratado de Fitomedicina.* 1ª edição. Isis Ediciones. Buenos Aires. 1998.
19. Sharma OP, Sharma S, Pathabbi V, Mahato SB. A review of the hepatotoxic plant *Lantana camara*. *Critical reviews in toxicology.* 2007;37(4):313-52.
20. Tokarnia CH, Dobereiner J, Vargas PV. *Plantas tóxicas do Brasil.* Rio de Janeiro: Helianthus, 320 p., 2000.
21. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2005;43:901-10.
22. Shim M, Saab S. Severe hepatotoxicity due to Hydroxycut: a case report. *Dig Dis Sci.* 2008. doi:10.1007/s10620-008-0353-4.
23. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J Hepatol.* 2007;47:295–297 author reply 297-298.
24. Frederico A, Tiso A, Loguercio C. A case of hepatotoxicity caused by green tea. *Free Radic Biol Med.* 2007;43:474.
25. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, *et al.* Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl.* 2006;12:1892-95.
26. Javaid A, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity due to extracts of Chinese green tea (*Camellia sinensis*): a growing concern. *J Hepatol.* 2006;45(2):334-335; author reply 335-336.
27. Martinez-Sierra C, Rendon Unceta P, Martin Herrera L. Acute hepatitis after green tea ingestion. *Med Clin. (Barc)* 2006;127:19.
28. Mazzanti G, Moro PA, Raschetti R, Santucci C, Mastrangelo S. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unplublished cases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:331-41.
29. Seef LB. Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007;11:577-96.
30. Batchelor WB, Heathcote J, Wanless IR. Chaparral-induced hepatic injury. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:831-3.
31. Katz M, Saibil F. Herbal hepatitis: subacute hepatic necrosis secondary to chaparral leaf. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:203-6.
32. Alderman S, Kailas S, Goldfarb S, *et al.* Cholestatic hepatitis after ingestion of chaparral leaf: confirmation by endoscopic retrograde cholangiopancreatography and liver biopsy. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:242-7.
33. Gordon GW, Rosenthal G, Hart J, *et al.* Chaparral ingestion. The broadening spectrum of liver injury caused by herbal medications. *JAMA.* 1995;273:489-90.
34. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust.* 2002;177:432-5.
35. Levitsky J, Alli TA, Wisecarver J, *et al.* Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci.* 2005;50:538-9.
36. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, *et al.* Autoimmune hepatitis associated with black cohosh: a case study. *Menopause.* 2004; 11:575-7.
37. Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Ufarm nº 2 de 6 de Julho de 2006.
38. Bach N, Thunh SN, Schaffner F. Comfrey herb tea-induced hepatic veno-occlusive disease. *Am J Med.* 1989;87:97-9.
39. Roulet M, Laurini R, Rivier L, *et al.* Hepatic venoocclusive disease in a newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr.* 1988;112:433–6.
40. Weston CFM, Cooper BT, Davies JD, *et al.* Veno occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. *Br Med J.* 1987; 295:183.
41. ZuckermanM, Steenkamp V, Stewart MJ. Hepatic veno occlusive disease as a result of a traditional remedy: confirmation of toxic pyrrolizidine alkaloids as the cause, using an in vitro technique. *J Clin Pathol.* 2002;55(9):676-9.
42. Júnior VFV, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova.* 2005;28(3):519-28.
43. McDermott WV, Ridker PM. The Budd-Chiari syndrome and hepatic venoocclusive disease. Recognition and treatment. *Arch Surg.* 1990;125:525-7.
44. Gorey JD, Wahlqvist ML, Boyce NW. Adverse reaction to a Chinese herbal remedy. *Med J Aust.* 1993;157(7):484-6.
45. Nadir A, Agarawal S, King PD, *et al.* Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1436-8.
46. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after use of ma huang. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1654–5.
47. Neff GW, Reddy R, Durazo FA, *et al.* Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J Hepatol.* 2004;41:1062–4.
48. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(10):1549-55.
49. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, *et al.* Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product Jin Bu Huan. *Ann Intern Med.* 1994;121:729-35.
50. Horowitz RS, Feldhaus K, Dart RC, *et al.* The clinical spectrum of Jin Bu Huan toxicity. *Arch Intern Med.* 1996;156:899-903.

51. Picciotti A, Campo N, Brizzolara R, *et al.* Chronic hepatitis induced by Jin Bu Huan. *J Hepatol.* 1998;28:165-7.
52. Cordeiro CHG, Chung MC, Sacramento LVS. Interações medicamentosas de fitoterápicos e Fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Brás Farmacogn.* 2005;15(3):272-278.
53. Cabrera M, Galindo EP, Fisher MM. Fatal poisoning caused by oil of epazote, *Chenopodium graveolens*. *Gac Med Mex.* 1996;132(4):433-7.
54. Toll LL, Hurlbut KM. Poisindex system. Micromedex, Inc, Englewood, Colorado, V. 105, 2000.
55. Mengue, SS, Mentz LA, Schenkel EP. Uso de plantas medicinais na gravidez. *Rev Brás Farmacogn.* 2001;11:21-35.
56. Bakerink JA, GospeSM Jr, Dimand RJ, *et al.* Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. *Pediatrics.* 1996;98:944-7.
57. Sullivan JB Jr, Rumack BH, Thomas H Jr, *et al.* Pennyroyal oil poisoning and hepatotoxicity. *JAMA.* 1979;242:2873-4.
58. Stzajnkrycer MD, Otten EJ, Bond GR, *et al.* Mitigation of pennyroyal oil hepatotoxicity in the mouse. *Acad Emerg Med* 2003;10:1024-8.
59. Beuers U, Spengler U, Pape G. Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet* 337;2:372-3.
60. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, *et al.* Hepatotoxicity of herbal remedies. *BMJ* 1989;299:1156-7. www.anvisa.gov.br/legisqindex.htm.

Endereço para correspondência
Dr. Zulane da Silva Tavares Veiga
Hospital Geral de Bonsucesso
Setor de gastro-hepatologia
Prédio 1- 3º andar
Av. Londres nº 616 - Bonsucesso
21041-030 - Rio de Janeiro - RJ
E-mail: zulane@yahoo.com.br



XXI GASTREN-RIO

19 a 21 de Agosto de 2010

**Centro de Convenções do
Colégio Brasileiro de Cirurgiões
Rio de Janeiro**

Temas livres
Data limite: 30 de Julho

Informações
Trasso Comunicação Ltda
www.trasso.com.br
(21) 2521-6905

Inflammatory bowel disease: definition and classification

Doença inflamatória intestinal: definição e classificação

Claudio Fiocchi

Department of Gastroenterology & Hepatology, Department of Pathobiology, Lerner Research Institute - Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA

INTRODUCTION

The term inflammatory bowel disease (IBD) is singular as to indicate a single clinical entity, when in reality IBD encompasses a series of inflammatory disorders affecting the small and large bowel that span a wide range of pathophysiological events, clinical presentations, diagnostic requirements and clinical as well surgical treatments. In the day-to-day medical practice the term IBD is used in reference to the two dominant forms of intestinal inflammation that are characteristically chronic and relapsing in nature: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Because of historical reasons and incomplete understanding of their etiology and pathogenesis, UC and CD have been for a long time lumped together under the common name of IBD. One of the reasons that explains this still routinely used terminology and the inability to reach a clear-cut separation between UC and CD is the non-specific nature of the early and late symptoms, clinical manifestations and laboratory investigation. Today it is firmly accepted that UC and CD are separate disorders with both distinct and shared causes and mechanisms.¹ At the same time, it is also recognized that both may vary considerably in regard to anatomical location, clinical activity, symptom presentation and response to therapy, and all these variables contribute to the use of the convenient but imprecise term IBD. Adding to this uncertainty and the associated dilemma that clinicians regularly face when dealing with a patient suspected of having IBD is the fact that a vast number of non-IBD clinical entities may resemble or share some features with IBD. In this situation the differential diagnosis between true UC, true CD and several other IBD-mimicking entities can range from the fairly simple to the extremely difficult, and frequently only time provides the final definitive diagnosis. Due to the increasing prevalence of UC and CD worldwide, the current popularity of these conditions, and the

therapeutic advances occurred in the last decade, the amount of medical and lay information on IBD is now enormous. All this has greatly contributed to the increased awareness of physicians and patients alike of the existence of IBD, and this does represent a major step forward in their identification and management. Therefore, this chapter will address UC and CD in a succinct form, and will expand the discussion to other forms of bowel inflammation that may represent more difficult or unusual diagnostic challenges.

ULCERATIVE COLITIS

Inflammation in UC is typically restricted to the superficial epithelial layer of the colonic mucosa, but the extent of inflammation can be as limited as the rectum alone (proctitis), or extend to the sigmoid colon (proctosigmoiditis), the left colon (left-sided colitis), the transverse colon (subtotal colitis) or the entire colon (pancolitis).² Obviously, depending on the extent and degree of mucosal inflammation symptoms may vary from mild to severe, but they almost invariably include bloody diarrhea and tenesmus. In the presence of rectal involvement, clinical suspicion and endoscopic examination often lead to the correct diagnosis even in the absence of histological diagnosis, which should nevertheless always be obtained at the early stages of disease for confirmation and eventually future reference. Stool cultures should also be obtained, particularly in areas where intestinal infections or parasitic infestations are still common. In the absence of rectal inflammation and bloody diarrhea the diagnosis of UC may be in doubt but by no means should be excluded. In this situation mucosal biopsies can be of great help, but particularly when examined by a pathologist familiar with the often subtle changes of mucosal inflammation occurring in IBD. Laboratory tests are of limited value because they often

simply translate the presence of systemic inflammation. Antibody panels can be of some help: ideally in UC one would like to see elevated pANCA titers with negative ASCA, but these results are only supportive and by no means diagnostic tools.

CROHN'S DISEASE

In contrast to UC, inflammation in CD can affect all layers of the bowel wall, the so-called transmural inflammation, and this explains some of the complications that may arise in CD patients, such as fistulas, perforations and abscesses. The cardinal symptoms of CD are abdominal pain, diarrhea, weight loss and asthenia. Rectal bleeding can be present, but not nearly as often as seen in UC.³ Another key difference between CD and UC is that in CD all segments of the gastrointestinal tract can be involved and this leads to a much greater variety of clinical presentations. The most common location is the ileal or ileocolic location, followed by colon only involvement and small bowel only involvement, but the extent of inflammation in each of these locations may vary greatly. Other less common or rare locations of CD are the oropharyngeal area, esophageal, gastroduodenal, and anal or perianal. Strictures or fistulas may develop in all the typical and less common locations but, when present, greatly facilitate reaching a correct diagnosis of CD. At times the initial symptoms of CD are systemic and essentially non-specific, like fever, malaise, joint pain, anemia or skin inflammation (erythema nodosum and pyoderma gangrenosum). Histological examination of endoscopic biopsies, which yield only mucosal fragments, seldom provides a definitive diagnosis but rather a picture compatible with CD, unless one is lucky enough to find non-caseating granulomas in the tissue. Again, the expertise of a pathologist familiar with CD tissue examinations can be extremely valuable. Routine laboratory examination yields non-specific results of systemic inflammation. The detection of high titers of ASCA serum antibodies accompanied or not by high titers of anti-OmpC, anti-I2, anti-CBr-1 will support the diagnosis, as will a negative result for pANCA.

OTHER FORMS OF BOWEL INFLAMMATION

In this section a variety of conditions will be briefly mentioned that share with UC and CD the presence of intestinal inflammation and therefore demand a differential diagnosis between them and one of the two true IBD types.⁴ Some of these entities can be easily differentiated from IBD based on history, cultures, radiological, laboratory and histological findings, while others can be extremely difficult to separate from UC or CD.

Indeterminate colitis

Up to 10% of patients with IBD can present with inflammation of the colon that cannot be diagnosed as either UC or CD even in the hands of an experienced specialist. This is more commonly so at the time of the initial presentation and for variably long periods of follow up, leading to the diagnosis of indeterminate colitis. In some patients this diagnosis persists while in others the emergence of complications, such as fistula or abscess formation tilts the diagnosis towards CD. Serology may provide limited help in this difficult situation.⁵ Indeterminate colitis represents a much large proportion of cases in the IBD pediatric population⁶, but passage of time often leads to the correct and definitive diagnosis of UC or CD.

Infectious colitis

A large number of infectious agents can cause acute colitis that can necessitate the need of a differential diagnosis with acute UC. In a healthy host they include Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, E. coli, herpes simplex, Chlamydia, as well as others, while in the immunocompromised host Histoplasma, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, M. tuberculosis and HIV are the most common. Usually a rapid clinical course and proper serology contribute to differentiate these entities from IBD.

Pseudomembranous colitis

Pseudomembranous colitis, also called antibiotic-associated colitis, is caused by a toxin released by *C. difficile* and it is associated with a history of antibiotic ingestion, although this is not always the case. *S. aureus* can cause this type of colitis in very rare instances. Endoscopic appearance can be very helpful in the differential diagnosis which is usually confirmed by detection of *C. difficile* toxin in the stools. *C. difficile* infections are not uncommon in IBD patients, more so those hospitalized, who risk higher morbidity and mortality, and require preventive measures and early detection.⁷

Tuberculosis

Intestinal tuberculosis should be considered in areas of the world where this infection is still frequent, like Africa and Asia, but should never be totally excluded until a conclusive diagnosis of IBD is reached. The most common location of intestinal tuberculosis is the ileum and the cecum, and this forces a differential diagnosis with CD. Unless typical caseating granulomas positive for Ziehl-Neelsen stain are observed in the biopsy material this differentiation can be extremely difficult, as cultures, PCR and response to therapy almost never provide definitive answers.

Parasites

Intestinal parasites seldom mimic IBD except for acute amebic colitis, that can resemble acute UC, and *S. mansoni* which in rare cases may mimic colonic CD. The detection of the specific agent or the eggs establishes the diagnosis, but one should be aware that parasites, particularly worm infestations, are known to co-exist with IBD.

Vascular disorders

Vascular disorders are relatively common in IBD patients due to a state of excessive coagulation secondary to an elevated number of activated platelets in the circulation, but they are usually manifested outside of the bowel. On the other hand, other types of vascular disorders can be emerge that can cause colitic symptoms. These include immune-mediated vasculitides, Behçet's disease but more commonly ischemic colitis, particular in older patient populations. History, endoscopy and histological examination usually offer strong clues to the last possibility.

Drug-and-radiation-induced intestinal inflammation

A growing number of drugs and chemical substances have been described to induce variable degrees of inflammation of the small and/or large bowel. These include antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, laxatives, contraceptives, digitalis, diuretics, and even enemas used for bowel preparation for endoscopic examinations. Usually inflammation is mild to moderate and a high level of suspicion associated with a careful history must be implemented. A history of recent or past radiation to the abdomen or pelvic area usually makes the diagnosis of radiation-induced enteritis or colitis.

Diverticulitis

Diverticular disease is extremely common in western populations, the same where IBD is also frequent. This normally does not poses a diagnostic challenge unless diverticular disease is complicated by acute inflammation or diverticulitis. In some patients localized inflammation can raise the suspicion of CD of the rectosigmoid area, but inflammation is usually mild, localized to the mucosa where diverticuli are abundant, and resolves quickly with antibiotic use.

Microscopic, lymphocytic and collagenous colitis

These are relatively rare entities with a clinically mild course in which bloodless diarrhea, often watery, is the most typical clue. Microscopic and lymphocytic colitis are characterized by an elevated number of intraepithelial lymphocytes, whose number is always low in the colon, while mucosal biopsies of collagenous colitis show a typical deposition of collagen in the subepithelial space.

Diversion colitis

Inflammation may arise in segments of the large bowel that are surgically excluded from the fecal flow, and lack of nutrients derived from the normal bowel content is thought to be the cause. The history of a previous surgical procedure and the anatomy of the bowel usually suffice for diagnostic purposes.

Miscellaneous causes

A number of well and poorly defined diseases can affect the small and large bowel and induce inflammation, and some do while other do not pose a diagnostic challenge. They include celiac disease, eosinophilic gastroenteritis, non-specific small bowel and colonic ulcers, solitary rectal ulcers, pneumatosis coli, colitis cystica profunda, neutrophilic enterocolitis and endometriosis. These individual entities should be considered whenever the diagnosis of IBD is strongly in doubt or the overall clinical picture is unusual or atypical.

REFERENCES

1. Satsangi J, Sutherland LR. Inflammatory Bowel Disease. London: Churchill Livingstone 2003.
2. Travis S, Jewell D. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, (eds.). Inflammatory Bowel Disease. London: Churchill Livingstone 2003; 169-81.
3. Forbes A. Clinical presentation and diagnosis of Crohn's disease. Inflammatory Bowel Disease. London: Churchill Livingstone 2003; 183-98.
4. Scholmerich J, Warren BF. Differential diagnosis and other forms of inflammatory bowel disease. In: Satsangi J, Sutherland LR, (eds.). Inflammatory Bowel Disease. London: Churchill Livingstone 2003; 199-217.
5. Present DH, Banks PA. The role of pANCA and ASCA in differentiating ulcerative colitis, Crohn's disease, and indeterminate colitis. Inflamm Bowel Dis. 1999; 5:66-7.
6. Kugathasan S, Cohen S. Searching for new clues in inflammatory bowel disease: tell tales from pediatric IBD natural history studies. Gastroenterology. 2008; 135:1038-41.
7. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol. 2008; 103:1443-50.

Endereço para correspondência

Dr. Claudio Fiocchi
The Cleveland Clinic Foundation
Lerner Research Institute
Department of Pathobiology / NC 22
9500 Euclid Avenue
Cleveland - Ohio - 44195 - USA
1(216) 445-0895
E-mail: fiocchc@ccf.org

Classificação das esofagites

Esophagitis classification

Luiz João Abrahão Junior

Mestre em Gastroenterologia – UFRJ. Médico do HUCFF – UFRJ. Especialista em Endoscopia Digestiva – SOBED

Luiz João Abrahão

Professor Titular de Gastroenterologia da UFF. Presidente da Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro (biênio 2005-2006)
Fellow of the American College of Gastroenterology, Membro Titular da SOBED

Ana Cristina de Azevedo Abrahão Oliveira

Especialista em Gastroenterologia – FBG

Eponina Maria de O. Lemme

Professor Doutor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro
Presidente da Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva (biênio 2010-2011)

INTRODUÇÃO

O termo esofagite é utilizado para descrever a inflamação do epitélio escamoso do esôfago, a qual pode ter várias causas, dentre elas o refluxo ácido e não ácido, alérgenos, infecções, trauma, agentes químicos e físicos (Tabela 1).

A causa mais comum de esofagite é a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), seguida pela esofagite por ingestão de cáusticos e, mais recentemente, pela esofagite eosinofílica. Os sintomas mais frequentemente relatados por pacientes com esofagite, embora dependam da causa subjacente, em geral incluem pirose, regurgitação ácida, dor torácica, odinofagia e disfagia.

A endoscopia digestiva alta e o exame histopatológico têm papel fundamental no diagnóstico diferencial das esofagites, e uma série de classificações foi criada para normatizar a gradação da intensidade das etiologias mais comuns, facilitando o tratamento e o controle de cura¹.

Neste artigo abordaremos as formas mais comuns de esofagites, como a doença do refluxo, esofagite por monília e esofagite cáustica.

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A DRGE é uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando espectro variável de sinais e/ou sintomas associados ou não a lesões teciduais. Sua prevalência é elevada e estima-se que

Tabela 1. Tipos de esofagites

Esofagite por refluxo
Esofagite actínica
Esofagite por agentes corrosivos
Doenças sistêmicas
• Doença de Crohn
• Doença de Behçet
• Esclerodermia
• Líquen plano
• Pênfigo
Esofagites infecciosas
• Candida albicans
• HIV
• CMV
• Herpes
• Mucormicose
• Histoplasmose
• <i>Micobacterium tuberculosis</i>
• <i>Micobacterium avium intracellulare</i>
• <i>Nocardia</i>
• <i>Actinomyces</i>
Esofagite eosinofílica
Esofagites traumáticas (p. ex.: por sondagem nasogástrica)
Esofagite medicamentosa

no Brasil 12% da população tenha DRGE. Cerca de 40% dos pacientes com DRGE desenvolvem esofagite, não havendo correlação entre a gravidade dos sintomas típicos (pirose e regurgitação) e a intensidade da esofagite.

As complicações da DRGE compreendem a estenose péptica, úlcera esofágica e o esôfago de Barrett.

A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha na avaliação de pacientes com sintomas de DRGE, sendo particularmente indicada naqueles com sintomas crônicos de refluxo, idade superior a 40 anos e nos portadores de sintomas de alarme (disfagia, odinofagia, anemia, hemorragia digestiva ou emagrecimento).

A esofagite de refluxo se apresenta como solução de continuidade de mucosa (erosão e/ou ulceração), se originando na linha Z e com extensão proximal variável, associadas ou não a complicações como estenose ou epitélio de Barrett. A presença de erosões/ulcerações em outros segmentos esofágicos com preservação da mucosa do esôfago distal sugere outras etiologias, como esofagite medicamentosa ou infecciosa.¹

Várias classificações endoscópicas foram propostas para caracterizar a intensidade da esofagite por refluxo, sendo importantes para o planejamento terapêutico, servindo também como linguagem universal em pesquisas de resposta terapêutica e prognóstico.²

Dentre as classificações mais utilizadas no passado destacamos a classificação de Allison, de Hetzel-Dent e a de Savary-Miller. A classificação de Los Angeles é atualmente a recomendada.¹

As classificações de Allison e de Hetzel-Dent (Tabela 2) descreviam alterações mínimas de mucosa, como enantema, friabilidade, edema, perda do padrão vascular submucoso e borramento da junção esofagogástrica, como sinais de DRGE. Com o advento da pHmetria, os estudos demonstraram que estas alterações são inespecíficas e se correlacionam fracamente com a presença de DRGE.

A classificação de Savary-Miller, descrita inicialmente em 1977, foi durante muitos anos referência na classificação das esofagites de refluxo. Baseia-se na extensão lateral das erosões de mucosa, incluindo nos graus mais acentuados as complicações da DRGE. Em sua versão original consistia em:

- **Grau 1:** erosão ovalar ou linear única ou isolada, acometendo apenas uma prega longitudinal não confluyente.
- **Grau 2:** erosões ovalares ou lineares confluentes

Tabela 2. Classificação de Hetzel-Dent

Grau 0	Mucosa normal
Grau 1	Enantema e friabilidade de mucosa
Grau 2	Erosões superficiais envolvendo < 10% da superfície mucosa dos 5cm distais do esôfago
Grau 3	Erosões superficiais ou ulcerações envolvendo de 10% a 50% da superfície mucosa dos 5cm distais do esôfago
Grau 4	Ulceração péptica profunda em qualquer localização ou erosões confluentes envolvendo > 50% da superfície mucosa dos 5cm distais do esôfago

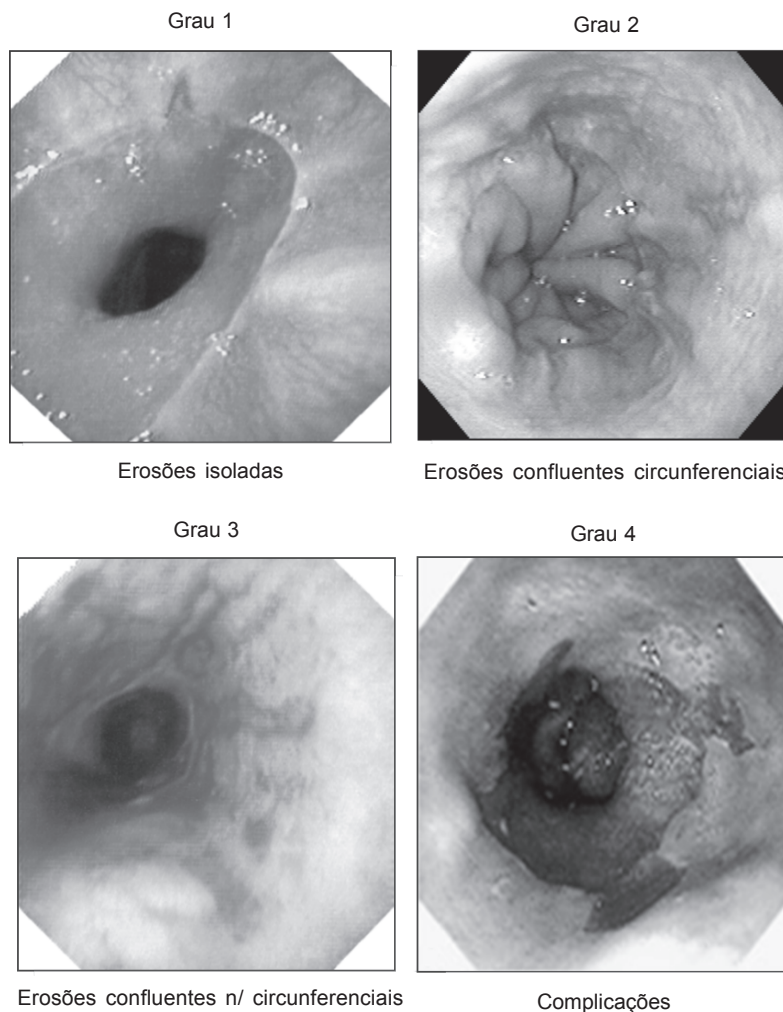


Figura 1. Classificação de Savary-Miller

ou não acometendo mais de uma prega longitudinal, mas não circunferenciais.

- **Grau 3:** erosões ovalares ou lineares confluentes e circunferenciais.
- **Grau 4:** úlcera, estenose ou esôfago curto associados ou não a lesões de grau 1 a 3 (Figura 1).

Grau 1	Erosão ovalar ou linear única ou isolada acometendo apenas uma prega longitudinal não confluyente
Grau 2	Erosões ovalares ou lineares confluentes ou não, acometendo mais de uma prega longitudinal mas não circunferenciais
Grau 3	Erosões ovalares ou lineares confluentes e circunferenciais
Grau 4	Úlcera, estenose ou esôfago curto associados ou não a lesões de grau 1 a 3
Grau 5	Epitélio colunar em continuidade com a linha Z associado ou não a lesões de graus 1 a 4

Metaplasia	M1	Projeções digitiformes e ilhotas
	M2	Circunferencial
Úlcera	U1	Uma úlcera
	U2	Duas ou mais úlceras
Estenose	S1	Estenose ≥ 9mm (endoscópio convencional passa)
	S2	Estenose < 9mm (endoscópio convencional não passa)
Erosões	E1	Somente no topo das pregas
	E2	Confluentes na mesma prega ou entre pregas

Grau A	Uma ou mais erosões menores que 5mm que não comprometem o topo de duas pregas mucosas
Grau B	Uma ou mais erosões maiores que 5mm que não comprometem o topo de duas pregas mucosas
Grau C	Uma ou mais erosões que confluem entre o topo de duas ou mais pregas mucosas mas envolvendo menos de 75% da circunferência
Grau D	Uma ou mais erosões que confluem entre o topo de duas ou mais pregas mucosas mas envolvendo pelo menos 75% da circunferência

Posteriormente, foi descrita a classificação de Savary-Miller modificada, em que a presença de epitélio colunar em continuidade com a linha Z associado ou não a lesões de graus 1 a 4 foi incluído como Grau 5 (Tabela 3).

A classificação de MUSE foi criada em 1991 com o objetivo de graduar não só a esofagite erosiva, mas também suas complicações. A letra M se refere à metaplasia, a letra U à ulceração, letra S à estenose (*stricture*) e E de erosões, sendo cada letra graduada em 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderada) e 3 (acentuada).

Na Tabela 4 está sua versão modificada. Por se tratar de uma classificação complexa, subjetiva e ambígua na avaliação das erosões, a classificação de MUSE nunca foi amplamente utilizada.¹

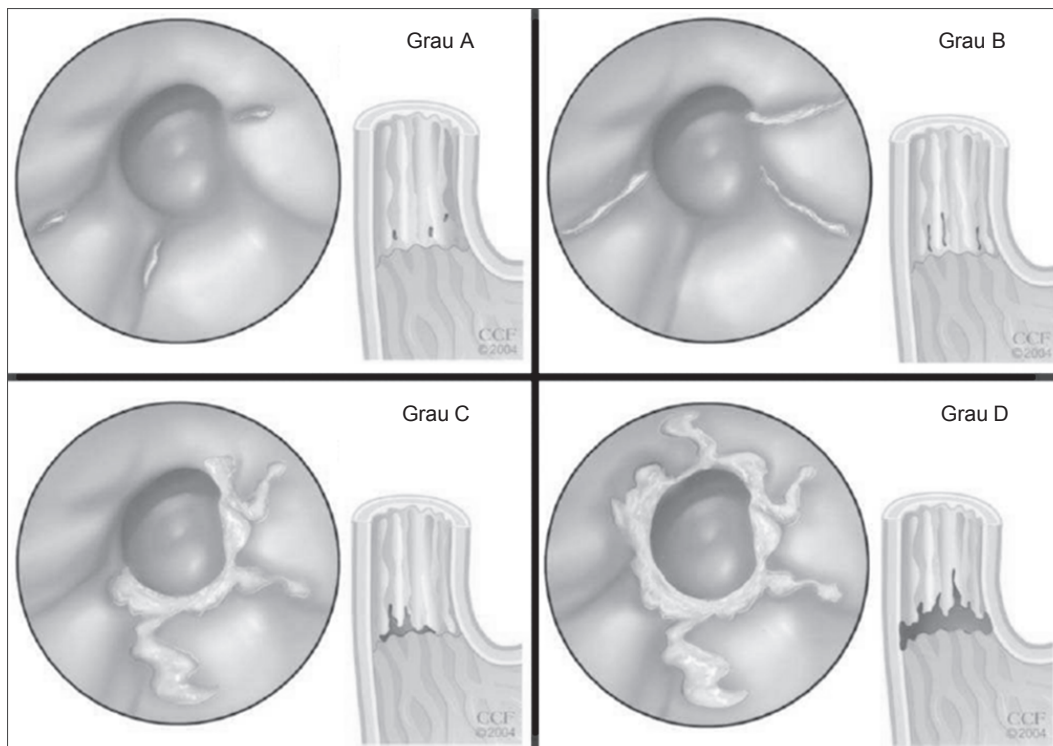


Figura 2. Classificação de Los Angeles

Em 1994, no Congresso Mundial de Gastroenterologia realizado em Los Angeles, um grupo de especialistas se reuniu com o objetivo de criar uma classificação para esofagites de refluxo que resolvesse os problemas existentes nas classificações anteriores. Foi criada então a classificação de Los Angeles, ainda hoje utilizada na caracterização endoscópica das esofagites de refluxo na sua versão modificada (Tabela 5).

A classificação de Los Angeles não contempla as complicações de DRGE que, quando presentes, devem ser descritas à parte, como, por exemplo, esofagite grau B + esôfago de Barrett³ (Figura 2).

Tabela 6. Classificação de Kodsi para esofagites por *Candida*

Grau I	Algumas placas esbranquiçadas de <i>Candida</i> menores que 2mm, com hiperemia de mucosa mas sem edema ou ulcerações
Grau II	Múltiplas placas esbranquiçadas de <i>Candida</i> maiores de 2mm com hiperemia e edema de mucosa mas sem ulcerações
Grau III	Placas esbranquiçadas lineares confluentes com hiperemia e ulcerações
Grau IV	Mesmo do Grau III mas com estenose esofágica

Esofagite por *Candida*

Esofagites infecciosas são relativamente incomuns e ocorrem mais frequentemente em pacientes imunossuprimidos.⁴

A esofagite infecciosa mais comum é causada pela *Candida albicans*, que geralmente se apresenta clinicamente com odinofagia e disfagia, devendo ser suspeitada em pacientes que apresentem estes sintomas e candidíase oral, embora esta última possa estar ausente.⁴

Embora possa raramente ocorrer em pacientes imunocompetentes, seus fatores predisponentes incluem infecção pelo HIV, malignidades, uso de corticosteroides e imunossupressores, diabetes melito, supressão ácida, distúrbios motores esofágicos (como a acalasia, por exemplo), cirurgia gástrica e uso de antibióticos.

O diagnóstico é endoscópico, sendo a intensidade graduada de I a IV, conforme a classificação de Kodsi⁵ (Tabela 6 e Figura 3). Embora o exame endoscópico possua elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico da esofagite por *Candida*, biópsias e, em casos selecionados, esfregaços devem ser obtidos para confirmação, principalmente em pacientes com HIV, em que a coexistência com outras infecções (CMV, herpes) é comum.

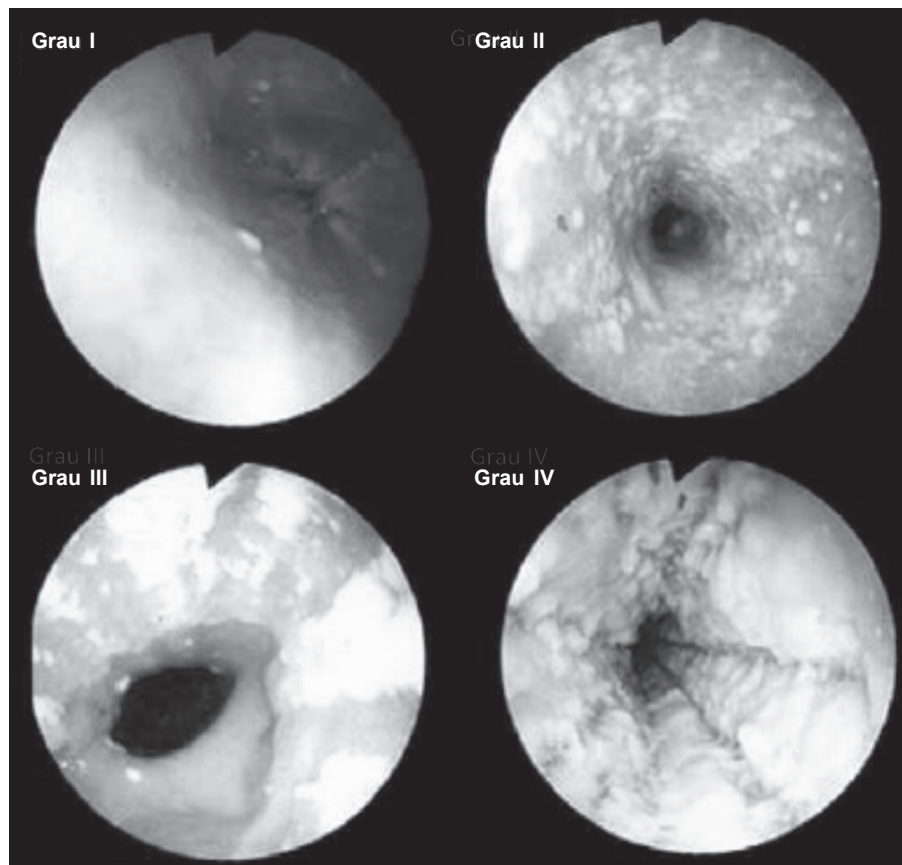


Figura 3. Classificação de Kodsi para esofagite por *Candida*

ESOFAGITE CÁUSTICA

A esofagite cáustica é a causa mais comum de estenose esofágica benigna em crianças.

Os agentes mais frequentemente envolvidos são uma base forte (hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio e carbonato de cálcio) presente em desinfetantes (soda cáustica, limpa fornos, desinfetantes sanitários e desentupidores) e alisantes de cabelos ou um ácido forte (ácido oxálico, sulfúrico e clorídrico) presentes em removedores de ferrugens, componentes eletrônicos (baterias) e agentes de limpeza.⁶

Os álcalis geralmente atuam por necrose de liquefação e saponificação de gorduras e, por serem inodoros e não causarem desconforto imediato, são geralmente ingeridos em maior quantidade. Já os ácidos fortes atuam por necrose de coagulação e causam desconforto imediato e por possuírem odor forte são ingeridos em menor quantidade, com relativa preservação do esôfago (epitélio mais resistente a ácido).⁶

Os sintomas mais relatados são queimaduras periorais com dor em orofaringe, edema de língua, sialorreia, náuseas, vômitos e dificuldade em engolir. A presença de rouquidão, estridor e dispneia sugerem comprometimento das vias respiratórias, necessitando avaliação urgente por laringoscopia ou broncoscopia.

Dor retroesternal ou abdominal irradiadas para o dorso sugere perfuração esofágica, devendo ser avaliada por exames radiológicos antes de realizar exame endoscópico. A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha na avaliação destes pacientes, devendo ser realizada ainda na fase aguda (até o 10º dia) pelo menos seis horas após a ingestão (para não subestimar as lesões).

A classificação endoscópica de gravidade foi descrita por Zargar e cols⁷ em 1989, sendo fundamental para o prognóstico e planejamento terapêutico (Tabela 7).

Tabela 7. Classificação de Zargar para esofagite cáustica

Grau 0	Mucosa normal
Grau I	Enantema superficial e edema de mucosa
Grau IIa	Hemorragia, exsudato, erosões lineares e úlceras rasas envolvendo mucosa e submucosa (não circunferenciais)
Grau IIb	Presença de queimaduras circunferenciais
Grau III	Úlceras profundas, necrose e envolvimento de todas as camadas do órgão, com ou sem perfuração

Lesões grau I e IIa em geral não necessitam de intervenção, ao passo que lesões do tipo IIb e III tendem a evoluir com retrações cicatriciais e estenoses. Nos casos de grau III com extensa necrose ou perfuração a cirurgia está indicada.⁶

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breyer HP, Maguilnik I. (2005). Esofagite de refluxo. In: Magalhães AF, Cordeiro FT, Quilici FA, Machado G, Amarante HMBS, Prolla JC, *et al.* Endoscopia diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter. 155-159.
2. Nayar DS, Vaezi MF. Classifications of esophagitis: Who needs them? *Gastrointest Endosc.* 2004;60(2):253-7.
3. Pandolfino JE, Vakili NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(5):639-43.
4. Zambrano MR, Chehter EZ, Silva ALW (2005). Esofagites específicas. In: Magalhães AF, Cordeiro FT, Quilici FA, Machado G, Amarante HMBS, Prolla JC, *et al.* Endoscopia diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter. 160-166.
5. Kodsí BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, Iswara K, Goldberg PK. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. *Gastroenterology.* 1976;71(5):715-9.
6. Akiba T, Takahashi NY, Borsatto R. (2005). Esofagite por ingestão de agentes corrosivos. In: Magalhães AF, Cordeiro FT, Quilici FA, Machado G, Amarante HMBS, Prolla JC, *et al.* Endoscopia diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter. 181-8.
7. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of corrosive acids. Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Gastroenterology.* 1989;97(3):702-7.

Endereço para correspondência

Dr. Luiz João Abrahão Junior
Av. Jornalista Alberto Francisco Torres nº 145 / 801
24230-001 – Niterói-RJ

Gastrite por *Helicobacter pylori*

Como eu trato e conduzo

Helicobacter pylori gastritis – How I treat and conduct

Luiz Artur G. Juruena de Mattos

Chefe do Setor de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Federal da Lagoa (Ministério da Saúde – Rio de Janeiro – RJ)

INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* é o agente etiológico de 95% das gastrites crônicas, afecção que acomete cerca de 50% da população mundial.

O nosso objetivo neste capítulo é mostrar, de forma prática, como diagnosticar, tratar e conduzir a gastrite por *H. pylori*.

DIAGNÓSTICO

A gastrite só pode ser diagnosticada por exame histopatológico, mediante endoscopia digestiva alta (esofagogastroduodenoscopia), com a retirada de fragmentos de biópsia para exame microscópico da mucosa gástrica e pesquisa do *H. pylori* através da coloração pela hematoxilina-eosina, que é usada de rotina em exames de anatomia patológica. Existem, porém, outras técnicas para detecção da bactéria, efetivas, como a coloração pelo Giemsa, Walson, Carbol Fucsina, Genta, e a coloração pela Prata (Warthin-Starry), que é a mais específica.

O ideal é que a endoscopia digestiva alta (EDA) seja sempre complementada pela biópsia de corpo e de antro gástrico para pesquisa do *H. pylori*, através do teste rápido da urease e do exame histopatológico, já que o diagnóstico de gastrite endoscópica (classificação de Sidney, 1990) muitas vezes é discrepante com os achados inflamatórios ao microscópio.

Exemplificando, poderemos ter um diagnóstico de gastrite endoscópica antral em grau leve e um diagnóstico histológico de gastrite crônica antral intensa, com grande quantidade de bactérias *H. pylori* e teste rápido da urease fortemente positivo.

Os outros métodos diagnósticos da infecção pelo *H. pylori* como sorologia, teste respiratório com carbono 13 ou 14 e teste do antígeno fecal, são úteis apenas quanto

à comprovação da infecção pela bactéria, pois não dão as características das gastrites pelo *H. pylori*, que são definidas mediante exame microscópico feito pelo patologista, que esclarecerá:

- Se existe ou não gastrite
- Topografia da gastrite (do corpo, do antro ou pangastrite)
- Se o *H. pylori* está presente (e em caso positivo se está em quantidade leve, moderada ou intensa)
- Se a inflamação da mucosa gástrica é leve, moderada ou intensa
- Se está em atividade (com presença de células polimorfonucleares)
- Se existe gastrite crônica atrófica (difusa ou multifocal)
- Se existe metaplasia intestinal, entre outras informações.

ASPECTOS CLÍNICOS DA GASTRITE POR *H. PYLORI*

A infecção pelo *H. pylori*, assintomática na maioria das vezes, pode apresentar quadro clínico semelhante ao das gastroenterites agudas.

A infecção pelo *H. pylori* persiste por toda a vida, a não ser que a bactéria seja erradicada por tratamento adequado.

A grande maioria de infectados pela bactéria apresenta gastrite crônica assintomática. De 10% a 15% evoluem para úlcera péptica duodenal ou gástrica; 1% evolui para adenocarcinoma gástrico tipo Intestinal, em 20 anos; 0,1% evolui para linfoma MALT.

Vale ressaltar a importância de não se confundir dispepsia ("má digestão") com gastrite. É muito comum no dia a dia do consultório examinarmos pacientes com dispepsia intensa cujos laudos mostram estômago normal ou gastrite endoscópica leve, confirmada pelo exame histopatológico, e, por outro lado, pacientes com dispepsia

leve que apresentam gastrite crônica atrófica com metaplasia intestinal ao exame histopatológico.

A não ser no caso de anemia crônica por deficiência de fator intrínseco ocasionando má absorção de vitamina B₁₂, como observado na gastrite atrófica da anemia perniciosa, que apesar de ser doença autoimune, pode estar associada à infecção pelo *H. pylori*, a gastrite crônica por *H. pylori* não costuma apresentar sintomas.

GASTRITE ATRÓFICA E METAPLASIA INTESTINAL

Segundo Pelayo Correa, a partir da infecção pelo *H. pylori* o epitélio gástrico normal evolui para gastrite superficial e, pela interferência de fatores genéticos e ambientais, para gastrite atrófica multifocal, metaplasia intestinal, podendo chegar a displasia e adenocarcinoma gástrico tipo intestinal.

Um grande estudo japonês multicêntrico verificou que em 89,2% dos indivíduos infectados pelo *H. pylori* a gastrite atrófica estava presente, sendo que nos não infectados sua ocorrência era de apenas 9,8%. No mesmo estudo, 43,1% dos indivíduos infectados apresentaram metaplasia intestinal, condição que só foi observada em 6,2% dos infectados. Portanto, gastrite atrófica e metaplasia intestinal podem ser consideradas como lesões pré-neoplásicas gástricas.

Metaplasia intestinal no estômago se refere à substituição progressiva do epitélio gástrico pelo epitélio tipo intestinal. É dividida em completa e incompleta.

A metaplasia intestinal completa é aquela em que o epitélio intestinal metaplásico assemelha-se tanto do ponto de vista morfológico como bioquímico ao epitélio do intestino delgado, podendo chegar ao desenvolvimento de vilosidades e criptas. Já na incompleta as características são semelhantes ao epitélio do intestino grosso.

A metaplasia intestinal completa é também denominada tipo I; a incompleta é subdividida em tipo IIa (com predomínio de mucinas neutras) e tipo IIb (com predomínio de sulfomucinas).

A metaplasia intestinal pode ser diagnosticada sem grandes dificuldades através do exame histopatológico da mucosa gástrica por coloração usada de rotina como a hematoxilina-eosina.

Já o diagnóstico entre metaplasia intestinal completa e incompleta (que é a forma mais relacionada ao adenocarcinoma tipo intestinal) é mais difícil e requer métodos especiais de coloração.

Na prática, consideramos o diagnóstico de metaplasia intestinal empregando a coloração pela hematoxilina-eosina, não se fazendo, pois, distinção em forma completa ou incompleta.

A Organização Mundial de Saúde, desde 1994, considera o *H. pylori* como carcinógeno do grupo I, da mesma forma que o fumo está para o carcinoma broncopulmonar, os vírus da Hepatite B e C estão para o

carcinoma hepatocelular e o vírus HPV está para o carcinoma uterino.

TRATAMENTO

Quem Tratar

Segundo o Consenso de Maastricht III (2005), as principais indicações de tratamento de doenças relacionadas ao *H. pylori* são:

- Úlcera péptica gástrica e duodenal
- Linfoma Malt de pequeno grau
- Gastrite atrófica
- Após ressecção de adenocarcinoma gástrico
- Parentes de primeiro grau de pacientes com adenocarcinoma gástrico
- Desejo do paciente (após consulta com seu médico)
- Púrpura trombocitopênica
- Anemia microcítica hipocrômica de etiologia não determinada
- Crianças *H. pylori* positivo com cólicas abdominais recorrentes

Esquemas de Tratamento (II Consenso Brasileiro sobre *H. Pylori*)

- Esquema Preferencial
 - Inibidor de Bomba Protônica – IBP: omeprazol 20 mg ou lansoprazol 30 mg ou pantoprazol 40 mg ou rabeprazol 20 mg ou esomeprazol 40 mg, em duas doses, meia hora antes do café da manhã e meia hora antes do jantar, durante sete dias.
 - Amoxicilina 1g, duas vezes ao dia, junto com o IBP, durante sete dias.
 - Claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, em combinação com o IBP e amoxicilina, durante sete dias.

• Segundo Esquema

No caso de alergia a penicilina (amoxicilina), substituir pela furazolidona na dose de 200 mg, duas vezes ao dia, durante sete dias, sendo mantidas as doses de IBP e de claritromicina.

• Terceiro Esquema

IBP (mesmas doses) + furazolidona 200 mg, três vezes ao dia + cloridrato de tetraciclina 500 mg, quatro vezes ao dia, por sete dias.

CONDUÇÃO DO TRATAMENTO

O período para controle de tratamento de erradicação do *H. pylori* deve ser no mínimo de um mês após o esquema anti-*H. pylori*, sendo o ideal dois a três meses

após a terapêutica, para afastarmos os exames falso-negativos por *Supressão* (redução da carga bacteriana) já que nosso objetivo é a *Erradicação* (ausência de *H. pylori*).

Os antimicrobianos devem ser suspensos 4 semanas antes dos testes para comprovar a erradicação da bactéria, ao passo que os antissecretores (IBP e antagonistas H2) uma semana antes, para evitar resultados falso-negativos.

Os métodos diagnósticos para comprovar a erradicação do *H. pylori* empregados são o teste respiratório com carbono 13 ou 14 marcados, antígeno fecal, teste rápido da urease e, se quisermos também acompanhar a gastrite, exame histopatológico com pesquisa do *H. pylori*.

A sorologia não é um bom método para controle de tratamento, já que a resposta imunológica através de produção de anticorpos anti-*H. pylori* IgG demora meses para se concretizar.

A gastrite crônica por *H. pylori* em atividade costuma regredir com o tratamento de erradicação da bactéria.

Pacientes com metaplasia intestinal e gastrite crônica atrófica devem repetir endoscopias com biópsias gástricas de dois em dois ou, no máximo, de três em três anos.

Apesar de estudos bem conduzidos mostrarem que a maior efetividade em se impedir a progressão da gastrite para adenocarcinoma gástrico tipo Intestinal é observada quando o tratamento é efetuado antes da instalação das lesões pré-neoplásicas na mucosa gástrica (gastrite atrófica e metaplasia intestinal), mesmo na presença dessas condições devemos insistir no tratamento de erradicação, pois as lesões pré-neoplásicas podem não evoluir e o tratamento ser benéfico para o paciente.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995;(Suppl. 1):537-43
2. Leung WK, Lin SR, Ching JYL *et al.* Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on Helicobacter pylori eradication. Gut. 2004;53:1.244-49.
3. De Vries AC, Grieken NC, Looman CW *et al.* Gastric cancer in patients with premalign gastric lesions: A nationwide cohort study in The Netherlands. Gastroenterology. 2008;134:945-52.
4. Ley C, Mohar A, Guarner J *et al.* Helicobacter pyloric eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized double – blind, placebo – controlled trial. Cancer Epidemiol. Biomark Prev; 13: 4-10, 2004.
5. Wong BCY, Lam SK, Wonh WM. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high – risk region of China. A randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:187-84.
6. Asaka M, Sugiyama T, Nobrita A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan results of a large multicenter study. Helicobacter. 2001;294-9.

7. Coelho LG, Zaterka S. II Consenso Brasileiro sobre Helicobacter Pylori. Arq. Gastroenterol. 2005;42:128-32.
8. Coelho LG. Gastrite, metaplasia intestinal e gastrite atrófica – Como orientar o paciente? O dia-a-dia na Gastroenterologia. FBG. 2008;97-103.

Endereço para correspondência

Dr. Luiz Artur G. Juruena de Mattos
Rua Clarice Índio do Brasil nº 8/302 - Botafogo
22230-090 - Rio de Janeiro-RJ

Pancreatites – Definição e classificação

Pancreatitis – Definition and classification

José Galvão-Alves

*Chefe da 18ª Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Serviço de Clínica Médica
Professor titular e chefe do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professor titular de Clínica Médica da Universidade Gama Filho. Professor titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina*

Marta Carvalho Galvão

*Chefe do Serviço de Imagem do Ambulatório Geral do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Radiologista do Hospital da
Lagoa. Profa. coordenadora dos cursos de Radiologia da Universidade Gama Filho e Fundação Técnico-Educacional Souza Marques*

INTRODUÇÃO

A definição das pancreatites agudas (PA) e crônicas e suas classificações nos orientam a conduta diagnóstica e terapêutica.

O presente artigo busca atualizar as definições, formas evolutivas e etiologias das pancreatites.

PANCREATITE AGUDA

Definição

Entende-se por pancreatite aguda o processo inflamatório do pâncreas e/ou do tecido peripancreático, de inúmeras etiologias, que se manifesta, em sua maioria, por dor abdominal, elevação das enzimas pancreáticas (amilase e/ou lipase) no sangue e alteração morfológica identificada à tomografia computadorizada de abdome (TC) ou à ultrassonografia (US).

Considera-se, com propósito diagnóstico, a elevação das enzimas pancreáticas acima de três vezes o seu limite superior.

A associação de dor com mais um dos parâmetros citados, elevação das enzimas ou alteração morfológica é diagnóstico de PA.

Merece apreciação a situação de dor abdominal em barra, na parte superior do abdome, associada a náuseas e vômitos, muito sugestiva de origem pancreática que, no entanto, cursa com enzimas e tomografia computadorizada normais. Embora não possamos excluir PA também não podemos confirmá-la.

Este grupo de pacientes que responde por 5% a 10% do total das pancreatites agudas deve ser orientado para

investigações futuras, mais especializadas, e para manter-se atento a novos episódios dolorosos³.

Classificação

Em 1992 um grupo de 40 especialistas em doenças pancreáticas reuniu-se em Atlanta, Geórgia, EUA, sob a coordenação do Professor Edward L. Bradley III, responsável pelo Departamento de Cirurgia do Memory University School of Medicine para rever as principais definições e terminologias sobre pancreatite aguda e que constituem guias ainda atuais do nosso conhecimento sobre esta patologia.^{4,5}

Pancreatite aguda leve (intersticial)

Forma mais comum de apresentação (80% a 90%), caracteriza-se por doença restrita ao pâncreas com evolução clínica e laboratorial favoráveis. Por vezes, é de diagnóstico extremamente difícil, pois pode cursar com enzimas pancreáticas e tomografia computadorizada do pâncreas normais.

Embora possa apresentar toxicidade sistêmica, esta é geralmente autolimitada. A mortalidade gira em torno de 2% e, muitas vezes, está relacionada com o estado clínico prévio do paciente (Tabela 1).⁶

Tabela 1. Classificação da pancreatite aguda leve

Formas Evolutivas		Mortalidade (%)
Leve (intersticial)		<2%
Grave (necrosante)	Necrose estéril	10%
	Necrose infectada	30%

Pancreatite aguda grave (necrosante)

Doença sistêmica grave, com necrose pancreática e peripancreática e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Evolui frequentemente com falência de órgãos e complicações locais, como necrose infectada, pseudocisto e abscesso. A mortalidade pode atingir de 20% a 40%. Nessa forma de apresentação, a tomografia computadorizada com contraste em bolo (mapeamento dinâmico do pâncreas) apresenta um índice diagnóstico próximo a 95%.

Fica bastante claro que existem duas grandes formas evolutivas de PA, com apresentações clínicas distintas e que envolvem condutas diagnósticas e terapêuticas diferentes. O paciente com pancreatite aguda leve pode ser adequadamente tratado em um leito de enfermaria por uma equipe experiente, ao passo que o portador de pancreatite aguda grave necessita de internação em centro de terapia intensiva, muitas vezes com uma equipe mais completa, da qual devem fazer parte clínicos, cirurgiões, endoscopistas, intensivistas, radiologistas intervencionistas, nutrólogos, fisioterapeutas respiratórios, entre outros.

A partir desse princípio, inúmeros trabalhos, nas últimas duas décadas, têm buscado incessantemente identificar – mediante dados epidemiológicos, etiológicos, clínicos, laboratoriais e de imagem – uma maneira de prever a forma evolutiva da pancreatite.

Coleção fluida aguda

Esta condição ocorre precocemente no curso da PA, localiza-se com mais frequência próximo ao pâncreas e não há tecido de granulação ou fibrose que a envolva (Figura 1). Ocorre em 30% a 50% das pancreatites agudas, sendo que, desse percentual de casos, mais de 50% involui espontaneamente. Estas coleções constituem o substrato para o pseudocisto e o abscesso pancreático agudo.

Necrose pancreática

Corresponde a uma área focal ou difusa de parênquima pancreático não viável, que tipicamente é associado a necrose gordurosa peripancreática (Figura 2).

É o principal fator morfológico de gravidade da PA; o padrão-ouro para sua identificação é a tomografia computadorizada com contraste oral e venoso.

A distinção entre necrose estéril e infectada é crítica, pois a presença de infecção aumenta a morbiletalidade e obriga-nos a uma drenagem preferencialmente cirúrgica.

Já a necrose estéril pode nos permitir um criterioso acompanhamento clínico laboratorial.

Esta importante distinção, entre estéril e infectada, deve ser conduzida através de punção por agulha fina

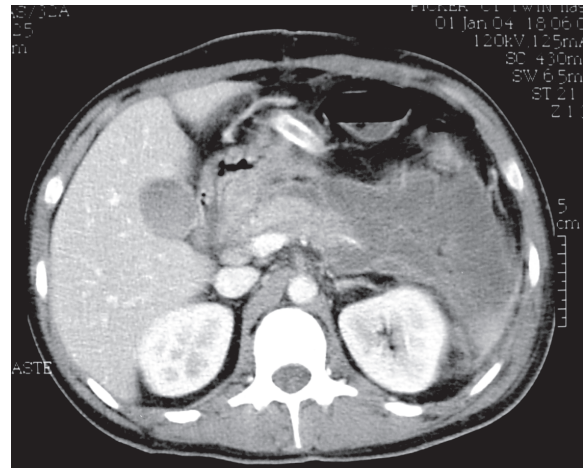


Figura 1. Pancreatite aguda. Coleção líquida aguda

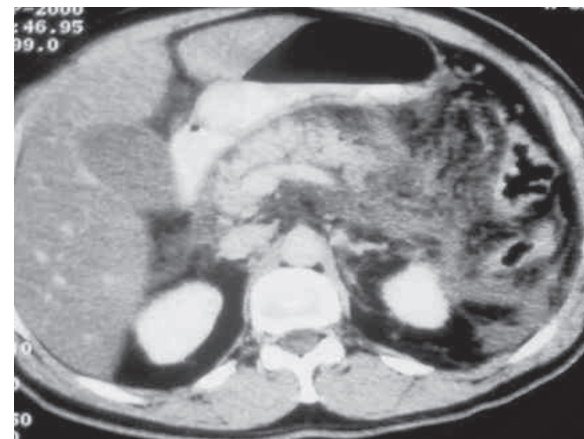


Figura 2. Pancreatite aguda. Necrose parenquimatosa

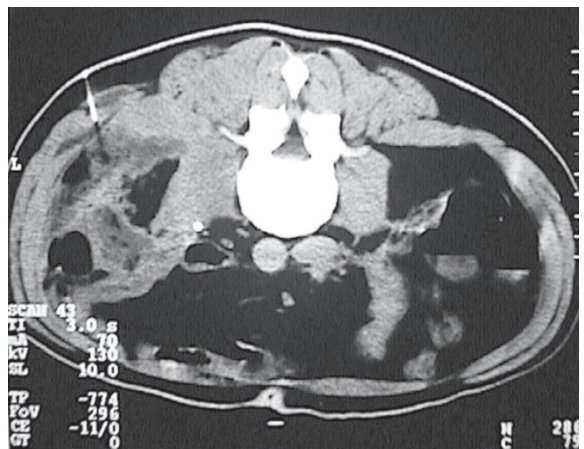


Figura 3. Punção por agulha fina de coleção suspeita de infecção guiada por tomografia. Infecção confirmada

guiada por TC e o material coletado encaminhado à coloração pelo Gram e cultura (Figura 3).



Figura 4. Pseudocisto no corpo pancreático



Figura 5. Abscesso pancreático em cauda pancreática

Pseudocisto agudo

Pseudocisto é uma coleção de suco pancreático, envolvida por uma parede não epiteliada (Figura 4), originário de pancreatite aguda, trauma pancreático ou pancreatite crônica. É rico em enzimas pancreáticas e estéril. Sua formação requer quatro ou mais semanas a partir do início da pancreatite aguda.

Abscesso pancreático

Coleção intra-abdominal, purulenta, circunscrita, em geral na proximidade do pâncreas, contendo pouco ou nenhum tecido necrótico e que se origina de uma pancreatite aguda ou de trauma pancreático (Figura 5).

Ocorre tardiamente na evolução da PA, em geral a partir da quarta semana ou mais do início do quadro. Origina-se muito provavelmente de uma necrose delimitada com subsequente liquefação e infecção secundária. Deve ser diferenciado da necrose infectada, pois esta não é

bem delimitada e contém grande quantidade de tecido necrótico, ao passo que o abscesso tem pouca necrose em seu interior e contém pus com cultura positiva para bactéria ou fungo.

Mais recentemente tem-se proposto a denominação de "necrose organizada" para a situação em que a necrose é bem delimitada por tecido granuloso, mas ainda não liquefeito para tornar-se pseudocisto e também rico em conteúdo necrótico para ser considerado um abscesso. Logo, a partir do tecido necrótico poderíamos ter inúmeras formas de apresentação (algoritmo - Figura 6).

É fundamental ter a percepção de que necrose infectada é diferente de abscesso e de que pseudocisto infectado deve ser considerado abscesso.

Saliente-se que a mortalidade da necrose infectada é o dobro do abscesso pancreático.

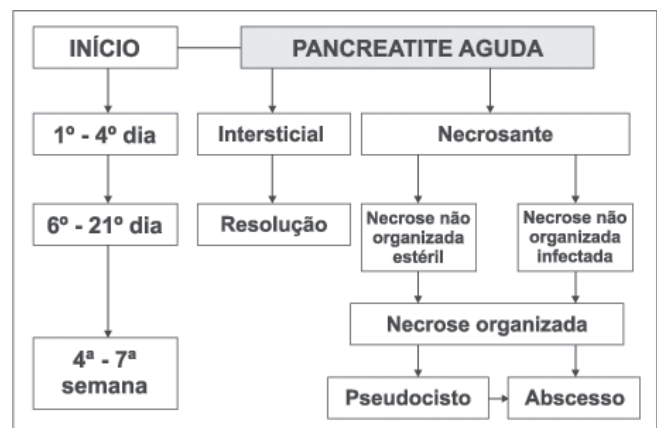


Figura 6. Algoritmo - Pancreatite aguda - Formas evolutivas

Etiologia

Baseado na literatura mundial^{7,8,9,10} e nos grandes compêndios de gastroenterologia^{7,8} e de pancreatologia,^{9,10} a litíase biliar e o alcoolismo respondem por cerca de 60% a 80% das causas de pancreatite aguda.

Em estudo multicêntrico envolvendo cinco países europeus (Tabela 2) e 1.068 pacientes, pode-se confirmar esta afirmativa.¹¹ Neste trabalho, o álcool respondeu por 41% e a colelitíase por 37,5%, e ambas por 78,1% das pancreatites agudas.¹¹

Embora outras etiologias (Quadro 1) sejam menos frequentes, a correta identificação do fator causal é altamente significativa para conduta terapêutica.

Colelitíase

Em muitos países esta é a etiologia mais comum de PA.^{9,11} Além disso, a microlitíase (cálculos menores que 3 mm) e a lama biliar respondem por 75% das PA ditas idiopáticas.^{12,13}

Tabela 2. Pancreatite aguda em cinco países europeus: Etiologia em 1.068 pacientes¹¹

País	Pacientes (n)	Litíase (n)	%	Álcool (n)	%
Alemanha	232	81	34,9	88	37,9
Hungria	483	116	24	293	60,7
França	65	16	24,6	25	38,5
Grécia	84	60	71,4	5	6
Itália	204	123	60,3	27	13,2
Total	1.068	396	37,1	438	41

Quadro 1. Pancreatite aguda - Etiologia toxicometabólica

Álcool

- Hipertrigliceridemia
- Hipercalcemia
- Fármacos
- Veneno de escorpião

Mecânica (Obstrutiva)

- Litíase e lama biliar
- Obstrução ampular
- Obstrução de ducto pancreático
- Disfunção do esfíncter de Oddi
- Pâncreas divisum
- Malformação congênita

Traumática

- Acidente - trauma direto no abdome
- Iatrogênico - CPRE, esfínterectomia, pós-operatório

Genética/Hereditariedade

Infecções

- Parasita: ascaridíase, clonorquíase
- Viral: caxumba, rubéola, hepatites A, B, C, Coxsackie B, Echovírus, Adenovírus, Citomegalovírus, Epstein-Barr, HIV
- Bactéria: *Mycoplasma*, *Campylobacter jejuni*, *Leptospira*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*
- Vascular
 - Isquemia: hipoperfusão, embolia
 - Vasculite: lúpus eritematoso sistêmico, periarterite nodosa, hipertensão maligna diopática

A migração do cálculo, através do ducto cístico, para o hepatocolédoco e a passagem via transpapilar, com obstrução transitória dos ductos biliopancreáticos, provocam um distúrbio pressórico intrapancreático com extravazamento e ativação das enzimas pancreáticas com consequente PA.^{7,8}

Toxicometabólica

Neste grupo merecem destaque, pela frequência, o alcoolismo e a hipertrigliceridemia, esta quando em níveis superiores a 1.000 mg/%.¹⁴

O alcoolismo, sabidamente o mais importante fator causal de pancreatite crônica, é motivo de controvérsia, por muitos, quanto à sua capacidade de provocar uma pancreatite aguda.

Sob o ponto de vista histológico, deve-se admitir que as pancreatites alcoólicas são, em sua imensa maioria, uma condição crônica; no entanto, sob o ponto de vista clínico, ela pode se manifestar inteiramente à semelhança de uma PA. Logo, para o médico assistente, este dado é relevante, pois em um primeiro momento ele deve conduzir sua terapêutica para um abdome agudo e não para uma doença crônica.

Também neste grupo, deve-se ressaltar a importância crescente das pancreatites medicamentosas (Quadro 2) onde podemos subdividi-las em Classe I, Classe II e Classe III, de acordo com a classificação de Pitchumoni.¹⁵

Deve-se salientar a importância e o significado acadêmico e científico das classes I e II, e, sendo assim, no Quadro 3, especificamos os medicamentos de acordo com estas duas classes.

Quadro 2. Pancreatite induzida por fármacos¹⁵ – Classificação

- Classe I
Ao menos 20 casos reportados de PA
Ao menos 1 caso com recorrência positiva
- Classe II
> 10 e < 20 casos reportados de PA
- Classe III
< 10 casos reportados de PA

Quadro 3. Pancreatite induzida por fármacos

Classe I	Classe II
Didanosina	Rifampicina
Asparaginase	Lamivudina
Azatioprina	Octreotride
Ácido valproico	Carbamazepina
Antimoniais pentavalentes	Acetaminofen
Pentamidina	Penformina
Mercaptopurina	Interferon alfa-2-b
Mesalamina	Enalapril
Estrogênios	Hidroclorotiazida
Opiáceos	Cisplatina
Tetraciclina	Eritromicina
Citarabina	Ciclopentiazida
Esteroides	
Sulfametoxizazol e trimetropin	
Sulfassalazina	
Furosemida	
Sulindac	

As etiologias infecciosas, traumáticas, vasculares e genéticas devem ser pesquisadas quando a história nos orientar para tal ou em caso de PA idiopática. No caso dos medicamentos, por vezes ficamos mais na desconfiança do que na certeza. Dentre as traumáticas, destaca-se a causada por complicações da abordagem endoscópica biliopancreática, chegando em algumas publicações até a 7%.¹⁶

PANCREATITE CRÔNICA

Definição

A pancreatite crônica foi descrita pela primeira vez em 1788, por Cowley, cujo estudo anatomopatológico *post mortem* de "um homem jovem de vida livre" que morreu de emagrecimento e diabetes revelou múltiplos cálculos pancreáticos.¹⁷

Define-se pancreatite crônica (PC) como uma doença inflamatória do pâncreas, caracterizada por alterações morfológicas irreversíveis, que clinicamente se expressam por dor e/ou perda funcional da glândula.¹⁷

Embora essa definição seja a mais aceita e utilizada por todos, o caráter de irreversibilidade pode não estar sempre presente.

A PC obstrutiva, quando corrigida a causa, e a PC autoimune, com corticoterapia, podem ter resolução completa, o que estaria em desacordo com a definição de PC.

Como nas hepatites, acreditamos ser a doença pancreática autoimune uma condição específica e independente e, cremos, assim será considerada em um próximo simpósio sobre definições e classificações.

Classificação

Em 1963, em Marseille,¹⁸ foram definidas as pancreatites aguda e crônica. A primeira, como doença em que, uma vez retirado o fator causal, haveria completa resolução clínica, histológica e funcional da glândula, e a segunda como uma doença de caráter irreversível e recorrente (Quadro 3).

Posteriormente, sempre com a liderança do grupo de Marseille, ocorreram mais três outros congressos (Quadro 4), e a classificação por nós adotada refere-se ao de 1988, o de Marseille-Roma,¹⁹ no qual foram estabelecidos três grandes subgrupos de pancreatite crônica: calcificante, obstrutiva e inflamatória (Quadro 5).

A PC calcificante caracteriza-se por lesão progressiva fibrosante (segmentar ou difusa), com deposição de carbonato de

Quadro 3. Classificação de Marseille (1963)¹⁹

- Pancreatite aguda
- Pancreatite aguda recorrente
- Pancreatite crônica
- Pancreatite crônica recorrente

Quadro 4. Congressos de pancreatites¹⁹

- 1963: Marseille
- 1984: Marseille
- 1984: Cambridge
- 1988: Marseille-Roma

Quadro 5. Pancreatite crônica - Marseille-Roma¹⁹

- Calcificante
- PC Obstrutiva
- Inflamatória

cálcio nos ductos, e de caráter irreversível (Figura 7). Seu principal e mais comum representante seria a PC alcoólica (Quadro 6).

Já a PC obstrutiva caracteriza-se por dilatação ductal proximal à obstrução e atrofia difusa do parênquima acinar com fibrose uniforme. Entre suas principais causas, destaca-se o pâncreas divisum, variante anatômica vista em cerca de 7% de séries de necropsias.²⁰ As alterações funcionais podem reverter com a correção da obstrução (Quadro 7).

Por fim, a PC inflamatória, em que há o caráter crônico e progressivo, porém sem calcificação. Aqui estariam

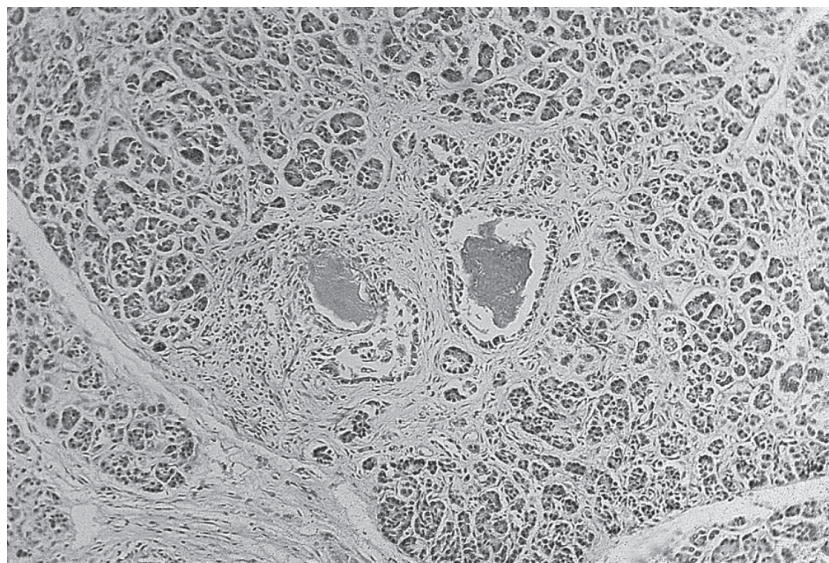


Figura 7. Fibrose pancreática e rolha proteica intraductal

Quadro 6. Pancreatite crônica calcificante¹⁹

- Álcool 90%
- Tropical (nutricional)
- Hereditária
- PC calcificante
- Hiperlipoproteinemia
- Hipercalcemia
- Idiopática

Quadro 7. Pancreatite crônica obstrutiva²⁰

- Tumores do pâncreas
- Tumores da papila
- PC obstrutiva
- Estenose ductal pós-pancreatite
- Papilite
- Pâncreas divisum

Quadro 8. Pancreatite crônica inflamatória²¹

- Autoimune
- Inflamatória
- Idiopática

as PC autoimunes.²¹ (Quadro 8). É fundamental que seja avaliada a etiologia da pancreatite crônica, principalmente a da forma não calcificante, pois nesses casos pode-se obter a cura completa da doença.

Etemad e Whitcomb,²² em 2001, propuseram uma classificação das pancreatites com base no fator de risco ou etiológico e a denominaram TIGAR-O (Quadro 9), que passou a ser adotada por muitos a partir de então.

Outro dado fundamental é diferenciar a PC de grandes e pequenos ductos. A primeira, mais comum, apresenta dilatações dos ductos pancreáticos, o que facilita abordagens terapêuticas de drenagem, ao passo que ocorre o contrário com as formas de pequenos ductos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, *et al.* The burden of selected digestive disease in United States. *Gastroenterology*. 2002; 122(5):1500-11.
2. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, *et al.* Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Haly (ProInf- AISP): results on 1005 patients. *Dig. Liver Dis*. 2004;36(3):205-11.
3. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;1001:2379-400.
4. Bradley EL. *Acute pancreatitis, diagnosis and therapy*. Nova York: Raven Press. 1994.
5. Bradley III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586-90.

Quadro 9. Classificação - TIGAR-O22

Toxicometabólica

- Álcool
- Tabaco
- Hipercalcemia
- Insuficiência renal crônica
- Medicações
- Abuso de fenacetina
- Toxinas

Idiopática

- Início precoce
- Início tardio
- Tropical
- Diabetes melito com fibrose e cálculo

Genética

- Autossômica dominante, mutação no gene PRSSI (gene do tripsinogênio catiônico)
- Autossômica recessiva
- Mutação no gene CFTR
- Mutação no gene SPINK1

Autoimune

- Isolada
- Síndrome autoimune (associada)
- Síndrome de Sjögren
- Doença inflamatória intestinal
- Cirrose biliar primária

Recorrente e pós-pancreatite aguda grave

- Pós-necrótica
- Recorrente
- Isquemia/Doenças vasculares
- Pós-irradiação

Obstrutiva

- Pâncreas divisum
- Disfunção do esfíncter de Oddi
- Obstrução do ducto pancreático
- Cistos duodenais periampulares
- Cicatriz ductal pós-trauma

6. Banks PA: Acute pancreatitis: Medical and surgical management. *Am J Med*. 1994;89(8):578-85.
7. Steinberg WM. Acute Pancreatitis. In: Feldman M, Friedman L S., Brandt L J. *Slairenger and Fordtiansis. Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 1241-1264
8. Steer ML. Exocrine Pancreas. In: Townsend CM. *Sabiston Textbook of Surgery*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:1589-1623.
9. Lankasch PG, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Etiology and Epidemiology of Acute Pancreatitis. In: Beger Hg, Matsuno S, Cameron J.L. *Diseases of the Pancreas*. Berlin: Springer, 2008:131-142.
10. Domingues-Muñoz JE. Guidelines for the detection of the etiologic factor of acute pancreatitis. In: Domingues-Muñoz JE. *Clinical Pancreatology Massachusetts*: Blackwell, 2005:40-46.
11. Gullol, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, *et al.* Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24:223-7.

12. Ros E, Navarro S, Beu C, Garcia Pugés A, Valderrama R. Occult Microlithiasis in "idiopathic" Acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991;101:1701-9.
13. Lee. SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1992;326:589-93.
14. Toskes PD. Hyperlipidemia pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:783-78.
15. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis. An update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:709-16.
16. Cooper ST, Slivka A. Incidence, Risk Factors, and Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Clin N. Am*. 2007;36:59-276.
17. Marks In, Bank S, Carey CL, Cooperman M. Chronic Pancreatitis. In: Berk JE. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985:4020-49.
18. Sarles H (ed.). *Pancreatitis Symposium, Marseille 1963*. Basel, New York: S. Karger, 1965.
19. Sarles H, Adler G, Dani R, *et al*. The pancreatitis classification of Marseille-Rome 1988. *Scand J Gastroenterol*;1989;24:641-2.
20. Varshey S, Johnson CD: Pancreas Divisum. *Int J Pancreatol*. 1999;25:135-41.
21. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg*. 1993;128:586-90.
22. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707.

Endereço para correspondência

Dr. José Galvão-Alves
Rua Tonelero 83/101 – Copacabana
22030-001 – Rio de Janeiro-RJ

VII Congresso de Clínica Médica

do Estado do Rio de Janeiro

IV Congresso de Medicina de Urgência



04 a 06 de outubro de 2010

Centro de Convenções SulAmérica - Rio de Janeiro-RJ

TEMAS

- Cardiovascular
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Infectologia
- Nefrologia
- Neurologia
- Pneumologia
- Psiquiatria
- Reumatologia

SESSÕES CLÍNICAS

TEMAS LIVRES

SIMPÓSIOS

Temas livres

Data limite: 30 de Agosto

Premiações

Informações:

Trasso Comunicação Ltda - tel.: (21) 2521-6905
www.trasso.com.br

Manifestações cutâneas de doenças gastrintestinais

Skin manifestations of gastrointestinal diseases

Maria Paulina Villarejo Kede

PhD em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

INTRODUÇÃO

As doenças dermatológicas podem afetar o trato digestivo, causando de estomatite e disfagia. Podem estar associadas ou ser manifestações cutâneas de doenças gastrintestinais, ou ainda ser a causa de diferentes dores abdominais ou uma manifestação paraneoplásica.

DOENÇAS DERMATOLÓGICAS E ESTOMATITE

Infecções como herpes simples e candidíase, principalmente em pacientes em uso de corticosteroides orais ou inalados, ou portadores de imunodeficiência, podem produzir lesões exulceradas e ulceradas na mucosa oral, lábios e esôfago.

A estomatite herpética primária resulta de infecção inicial pelo vírus do herpes simples, geralmente tipo I. Crianças e adultos jovens constituem a população mais afetada, sendo que as vesículas podem ocorrer em qualquer parte da mucosa bucal e disseminar-se para os lábios e para a pele, na região peribucal. Rapidamente, as vesículas rompem-se, formando áreas ulceradas amareladas, acompanhadas (em crianças) de marcante gengivite.

As doenças bolhosas, congênitas e adquiridas, como pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, epidermólise bolhosa e penfigoide cicatricial, podem acometer a mucosa oral e esofágica, apresentando pequenas bolhas, lesões exulceradas e ulceradas.

Lesões brancas, lineares de padrão reticulado, às vezes erosões localizadas na mucosa oral (jugal), nos lábios, na língua e nas gengiva são características de líquen plano.

Na síndrome de Stevens-Johnson, a mucosa oral é acometida em 100% e apresenta extensa formação de bolhas que erodem e se recobrem por membrana branco-acinzentada e crostas hemorrágicas. Pode ocorrer sangramento gastrintestinal.

Na síndrome de Behçet, as ulcerações orais podem estar presentes no curso da doença preceder as outras

manifestações por muitos anos. Essas lesões ocorrem pelo menos três vezes ao ano. Devem ser diferenciadas das ulcerações orais idiopáticas e de outras doenças já citadas.

A dermatite herpetiforme (DH) é uma manifestação cutânea de sensibilidade ao glúten; mais de 90% dos pacientes apresentam algum grau de enteropatia por sensibilidade ao glúten, geralmente assintomática. A DH está relacionada em 20% a 30% dos casos à síndrome de má absorção (doença celíaca).

DOENÇAS DERMATOLÓGICAS E DISFAGIA

As doenças do colágeno, como a dermatomiosite e a esclerose sistêmica, podem ter como sintoma a disfagia alta.

DOENÇAS SISTÊMICAS GASTRINTESTINAIS COM MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

A síndrome de Plummer-Vinson é um exemplo das doenças sistêmicas gastrintestinais e se caracteriza por disfagia, anemia ferropriva, membrana esofágica, coiloníquia, estomatite angular, glossite atrófica e glossodínia e está associada ao câncer de esôfago.

DOENÇAS DERMATOLÓGICAS COM ACOMETIMENTO DO TRATO GASTRINTESTINAL (TGI)

O pseudoxantoma elástico acomete as fibras elásticas da pele, dos olhos e dos vasos sanguíneos. Pode ter como complicação o sangramento gastrintestinal.

A síndrome de Ehlers-Danlos se caracteriza por pele hiperelástica, fragilidade de grandes vasos e vísceras. Pode ter complicações como hérnia de hiato e inguinal, e ruptura de intestino.

As lesões na cavidade oral, como palato, no sarcoma de Kaposi, podem indicar acometimento do tubo gastrintestinal.

DOENÇAS DERMATOLÓGICAS E DOR ABDOMINAL

No herpes zoster, a nevralgia, que é mais intensa nos idosos, pode anteceder o quadro cutâneo de dias e, em certos casos, simular apendicite, colecistite e outros.

Urticária aguda, angioedema, crises de broncoespasmo e anafilaxia são as manifestações mais relacionadas com reações do tipo I (IgE mediadas). Apresentam início rápido e maior risco de óbito quando comparadas às reações tardias; quase sempre estão associadas a sintomas cutâneos e/ou gastrintestinais (dor abdominal).

As vasculites são um grupo heterogêneo de doenças que possuem em comum inflamação e dano da parede dos vasos sanguíneos cutâneos e/ou sistêmicos. A apresentação clínica é variada e depende da profundidade, do grau de inflamação, da localização e do calibre dos vasos. Algumas vasculites apresentam manifestações cutâneas e gastrintestinais, como a púrpura de Henoch-Shonlein.

A doença de Anderson Fabry é rara, autossômica-recessiva, de depósito devido a deficiência de alfa galactosidase e de natureza progressiva. Além disso, a apresentação clínica é heterogênea, com o histórico natural da doença variando significativamente entre os pacientes.

A síndrome de Gardner-Diamond se caracteriza pela sensibilização autoeritrocítica. Além das lesões típicas de edema, endurecimento local e dor com surgimento de máculas ou nódulos purpúricos, endurecidos e dolorosos, pode haver sintomas associados como dor abdominal, vômitos, diarreia, sangramento gastrintestinal entre outros.

A síndrome de Gardner é autossômica dominante e se caracteriza por cistos cutâneos, fibromas, lipomas, pilomatricomas e osteomas faciais e pólipos adenomatosos pré-malignos.

A síndrome de Peutz-Jeghers é autossômica-dominante e se caracteriza por lentiginose periorifical e polipose intestinal tipo II.

A síndrome Cronkhite-Canada é não-familiar e cursa com alopecia em placas, alterações ungueais, pólipos inflamatórios no estômago e intestino, dores abdominais e enteropatia perdedora de proteínas.

A neurofibromatose tipo I se caracteriza pela presença de neurofibromas e leiomiomas em qualquer parte do trato gastrintestinal.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS PARANEOPLÁSICAS

A *acanthosis nigricans* se caracteriza por placas aveludadas, castanho-escuras, ceratóticas, de distribuição simétrica nas regiões de dobras como pescoço, axilas e outras, e pode ser benigna quando relacionada à obesidade ou paraneoplásica no caso de instalação súbi-

ta. Pode surgir antes, durante ou depois do diagnóstico de neoplasia primária, geralmente adenocarcinoma gástrico.

A hipertricose lanuginosa que surge na fase adulta e se caracteriza pelo crescimento de pêlos tipo lanugo, localizados nos ombros, tronco e face, pode estar associada a tumores TGI.

Outras alterações cutâneas paraneoplásicas de tumores do TGI são eritema gyratum repens, eritema necrolítico migratório (relacionado ao glucagonoma), síndrome de Trousseau, hiperkeratose palmar, pitiríase rotunda, síndrome de Bazex, sinal de Leser-Trelat (surgimento súbito de múltiplas ceratoses seborreicas localizadas no tronco e no dorso) e doença de Paget extramamária.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DE DOENÇAS HEPÁTICAS

A icterícia, o nevo aranha, o eritema palmar, lesões purpúricas, prurido e alterações ungueais, como unhas brancas, baqueteamento, alteração em vidro de relógio, podem ser manifestações cutâneas de doenças hepáticas.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Azulay L, Bonalumi A, Azulay R, Leal F. Atlas de Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
2. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; p. 1300-12, 1987.
3. Lotti T, Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL. Cutaneous small-vessel vasculitis. J Am Acad Dermatol. 1998;39:667-87.
4. Pignone A, Benci M, Matucci-Cerenic M, Lotti T. Dermatologic paraneoplastic syndromes: a review. Skin Cancer. 1992;7:231-45.
5. Ramos-e-Silva M, Castro M. Fundamentos da Dermatologia. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009.
6. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, editors. Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992.
7. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schonlein purpura. Lancet. 2007;369:976-8.

Endereço para correspondência

Dra. Maria Paulina Vilarejo Kede
Av. Marechal Câmara, 350 sala 701 – Castelo
Rio de Janeiro-RJ

Nódulo hepático – um desafio clínico: Sarcoma Embrionário Indiferenciado de Fígado

Liver mass – a clinical challenge: undifferentiated embryonal sarcoma of the liver

Kátia Valéria Bastos Dias Barbosa

Prof. da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. Membro Titular da SBH

Cléber Soares Júnior, Emílio Augusto Campos Pereira de Assis

Professores da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

André Noronha Arvellos

Médico Radiologista do Hospital Monte Sinai

Monik Assis Espíndula, Andressa Barra

Alunas da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Resumo

Com os avanços na radiologia, houve um aumento na detecção de nódulos e massas hepáticas. O diagnóstico preciso destas lesões, cujo diferencial envolve desde lesões benignas simples a tumores malignos de prognóstico desfavorável, pode representar um desafio para o clínico. O Sarcoma Embrionário Indiferenciado do fígado é uma neoplasia altamente maligna, que tem incidência principalmente na infância e corresponde a 2% dos tumores malignos primários hepáticos. Visa-se apresentar o relato de caso de um jovem com Sarcoma Embrionário de fígado, abordando a apresentação clínica, achados laboratoriais e anatomopatológicos, discutindo-se os principais diagnósticos diferenciais.

Palavras-chave: Nódulo hepático; abordagem; sarcoma embrionário indiferenciado

Abstract

With the advances in radiology it had an increase of the detection of nodes and hepatic masses. The precise diagnosis of these lesions whose differential includes since simple benign ones to malignant tumors of unfavorable prognostic can represent a challenge to the physician. The Embryonic Sarcoma of the liver is a highly malignant cancer that has incidence mainly in infants and corresponds 2% of primary hepatic malignant tumors. It is aimed to learn the story case of a young boy with Embryonic Sarcoma of the liver approaching clinical presentation, laboratorial and pathological findings and arguing the main distinguished diagnostics.

Key Words: Liver mass; evaluation; undifferentiated embryonal sarcoma

INTRODUÇÃO

Com o avanço das técnicas e modalidades radiológicas, houve um aumento na detecção de nódulos e massas hepáticas e, principalmente, uma maior acurácia na abordagem destas lesões. Não obstante, o diagnóstico definitivo da natureza de um nódulo ou massa hepática requer uma minuciosa avaliação clínica, associada ao uso

criterioso de exames complementares pertinentes. O diagnóstico diferencial, em um paciente apresentando uma massa hepática focal, é extremamente amplo e inclui desde lesões benignas indolentes a processos expansivos malignos cujo prognóstico é sombrio. A definição precisa do caráter da lesão implica a adequação da conduta clínica e o sucesso da terapêutica.¹

O Sarcoma Embrionário Indiferenciado (SEI) do fígado

é uma neoplasia de origem mesenquimal, altamente maligna, que tem sua incidência principalmente na infância e corresponde a cerca de 2% dos tumores malignos hepáticos primários.² Os sintomas de apresentação, na maioria dos casos, são dor ou desconforto abdominal, de evolução subaguda, com massa palpável, acompanhada de febre, perda de peso e vômitos. Possui prognóstico desfavorável, porém, têm-se obtido uma sobrevida maior em pacientes que fizeram ressecção cirúrgica completa e tratamento quimioterápico associado.³ O primeiro caso na literatura documentado em um adulto foi publicado em 1955 por Lorimer. Desde então foram documentados apenas cerca de 74 casos em adolescentes e adultos jovens em toda a literatura médica, sendo portanto uma neoplasia rara nessa faixa etária.⁶ Relatamos o caso de um jovem, 16 anos de idade, com apresentação inicial atípica de Sarcoma Indiferenciado de Fígado, enfatizando a importância do diagnóstico diferencial na abordagem de lesões hepáticas focais, discutindo o papel relevante dos achados clínicos e o emprego dos recursos propedêuticos mais recentes.

RELATO DO CASO

Paciente com 16 anos, do sexo masculino, da cor branca, natural e residente em Juiz de Fora (interior de Minas Gerais), estudante, apresentou-se na emergência hospitalar com quadro de dor intensa em hipocôndrio direito e região lombar direita, febre > 38,5 °C, taquipneia e taquicardia. A dor iniciara há cerca de 15 dias, moderada, com aumento progressivo de intensidade, relacionada pelo paciente a um episódio de trauma, ao cair de própria altura, após choque com um colega, jogando futebol. Havia procurado atendimento clínico ambulatorial, sendo medicado com analgésicos, realizado radiografia de tórax e coluna (ambos sem alterações), porém com persistência da dor.

Os exames iniciais demonstraram leucocitose 18.000 cel/mm³ com desvio à esquerda e anemia normocrômica e normocítica (7,5 g/dl), plaquetas no limite inferior da normalidade, atividade de protrombina 50%, RNI: 1,8 e lactato aumentado. À radiografia de tórax: elevação de hemicúpula diafragmática à direita. Ainda na emergência, realizou ultrassonografia (US) de abdome que identificou presença de tumoração hepática sólida de conteúdo misto e heterogêneo, cavitado/ conteúdo cístico?, bem delimitada, ecogênica em lobo hepático direito. Diagnóstico provável: Hematoma infectado? Sangramento? Dado os critérios clínicos acima descritos, o paciente foi encaminhado à UTI, submetido à reposição volêmica, transfusão de glóbulos e plasma fresco, antibioticoterapia e oxigenioterapia sob máscara.

Foi então submetido à tomografia computadorizada (TC) de abdome (Figura 1), para melhor definição da lesão,

que revelou massa heterogênea, com áreas císticas difusas e porção sólida com realce pelo meio de contraste, presença de traves fibróticas/septos de permeio de aproximadamente 17 cm em lobo hepático direito. Ausência de líquido livre em cavidade e de linfonodomegalias intra-abdominais. Não era possível distinguir hemorragia, abscesso ou processo tumoral. Como não foi possível estabelecer o diagnóstico de certeza da lesão hepática, optou-se por estabilizar clinicamente o paciente e prosseguir a investigação. O paciente evoluiu com estabilidade clínica em 24-48 horas, sob antibioticoterapia de largo espectro associado às medidas acima descritas.

Subseqüencialmente realizou-se ressonância magnética (RM) (Figuras 2, 3 e 4), que identificou massa heterogênea mista, com conteúdo cístico (áreas ovais), hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, e também componente sólido com realce na fase de contraste, única, ocupando quase a totalidade do lobo hepático direito, pouca parte do segmento IV. Massa tumoral – origem infecciosa? Neoplásica? Com possível necrose/sangramento circunscrito à lesão.

Não houve queda progressiva de hemoglobina no período subseqüente, indicando possível controle de processo hemorrágico ou infeccioso de base. A leucocitose reduziu (13.000 cel/mm³ sem desvio à esquerda).

Com a estabilização clínica, considerando-se a idade do paciente e o tamanho da lesão (que atingia quase a totalidade do lobo hepático direito) e os possíveis riscos e conseqüências de eventual ressecção cirúrgica ampla, decidiu-se pela melhor caracterização da lesão, previamente à possível intervenção operatória.

Dada a presença de atividade de protrombina limítrofe e hipoalbuminemia, realizou-se pesquisa para marcadores de doença hepática crônica: hepatite B e C: negativos; doenças metabólicas (Hemocromatose, Wilson), assim

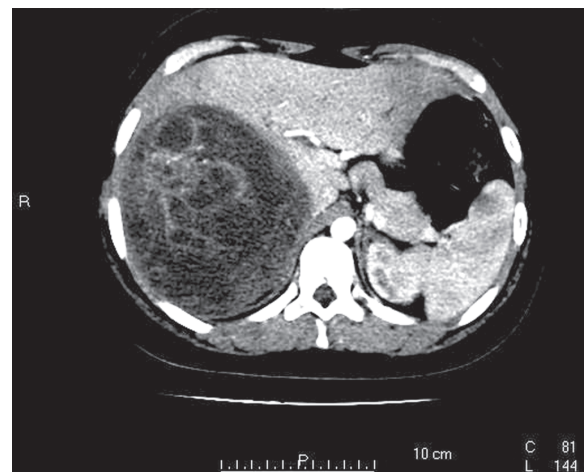


Figura 1. TC com contraste mostrando septos e área nodular sólida.



Figura 2. RM em ponderação T2 no plano coronal mostrando áreas císticas.



Figura 4. RM em ponderação T1 no plano coronal com contraste observando-se septos difusos



Figura 3. RM em ponderação T1 no plano axial com imagens hiperintensas esparsas sugerindo focos de hemorragia

como autoimunes: negativos. Foi relatado pelos pais viagem recente de férias (últimos 30 dias) para área rural, com uso habitual de “água de mina”, ambos negaram a ocorrência de emagrecimento ou presença de outras queixas prévias pelo filho, que, até então, era saudável. Realizou-se a pesquisa sorológica para amebíase invasiva: negativa. A dosagem de alfa-fetoproteína e do antígeno carcinoembrionário foram normais, porém o CA 19-9 foi de 66 UI/ml (normal=37).

Após 15 dias de acompanhamento com US de Abdome, o tamanho da lesão não regrediu. O paciente persistia com febre acima de 38°C, porém sem critérios clínicos de

sepsis. A leucitose permaneceu em torno de 13 a 15.000 cel/mm³ sem desvio. Optou-se por realização de punção-biópsia da lesão, guiada por ultrassom. US de Abdome com Doppler, pré-procedimento, demonstrou que a massa era hipovascularizada. A punção revelou líquido bilio-hemorrágico, ausência de secreção purulenta. O fragmento enviado para histopatologia (retirado da porção sólida da lesão) identificou a presença de células gigantes, atipias nucleares e corpos eosinofílicos celulares, não se podendo descartar processo neoplásico ou inflamatório intenso, devido à presença de extensa necrose e hemorragia.

A análise bioquímica do líquido de punção demonstrou uma leucometria de 300 leuc/mm³, hemácias de 1.700 hem/mm³, segmentados 30%, linfócitos 68%, eosinófilos 2%; bilirrubina total 1,2. Pesquisa para Gram, fungos e protozoários com resultados negativos.

O paciente apresentou melhora do estado geral com antibioticoterapia e medidas de suporte clínico. Porém, persistia com anemia HB: 9,9 g/dl; leucometria global 13.700, queda de albumina sérica: 2,8 g/dl, melhora da atividade da protrombina (após vitamina K parenteral) 70%; LDH sérica: 1.142 UI/ml.

Em 21 dias, nova US demonstrou lesão tumoral complexa, heterogênea, conteúdo sólido-cístico, com cerca de 18 cm em lobo hepático direito. Pela ausência de resposta clínica e frente à suspeita de lesão tumoral maligna, diante dos achados da biópsia e imagem, optou-se pela realização da hepatectomia direita, seguindo critérios oncológicos.

Paciente foi submetido a uma hepatectomia direita regrada, com incisão subcostal e bilateral seguida de exploração da cavidade com duração de cerca de cinco

horas, sendo encaminhado à UTI por um período de 48 horas após o término desta. Na UTI evoluiu satisfatoriamente, sem intercorrências clínicas. Após uma semana apresentou aumento progressivo de derrame pleural em hemitórax direito, com líquido de aspecto bilioso, ocasionado por fístula biliar, sendo realizada uma pleurodese, pela não resolução clínica.

O material obtido na ressecção cirúrgica (Figura 5) analisado pela Anatomopatologia evidenciou uma neoplasia (lesão de 18 cm de diâmetro) pleomórfica, com células fusiformes, rabdoídes, bizarras e com aspecto imaturo e embrionário com glóbulos eosinofílicos no citoplasma. Presença de extensa necrose e figuras de mitose (Figura 6). Realizada o estudo imunohistoquímico para Alfa-1-antitripsina com resultado positivo. Hepa-par, Alfa-1-fetoproteína, desmina, mieloperoxidase, CD34, LCA, CK 8 e 18 apresentaram resultados negativos.

Estes dados, associados à história clínica, concluem um quadro morfológico compatível com Sarcoma Embrionário Indiferenciado de fígado.

Realizou-se biópsia de medula óssea e estadiamento tumoral, no pós-operatório tardio, não sendo encontrados outros sítios da lesão, como testículos, tórax e abdome. O paciente foi encaminhado à quimioterapia.

Três meses após a ressecção do tumor, enquanto aguardava o início do protocolo quimioterápico, houve recorrência do quadro de derrame pleural e surgimento de cisto de conteúdo bilioso peri-hepático (sub-diafragmático). Detectou-se fístula biliar latente, associada a quadro infeccioso ativo. Permaneceu com icterícia progressiva. A investigação propedêutica (RM) demonstrou estenose do ducto biliar esquerdo, próximo à junção do colédoco remanescente. Foi submetido à dilatação biliar por radiologia intervencionista – acesso transparietal, com sucesso. Seis meses, posteriormente, novo estadiamento foi realizado, sendo detectada recidiva intra-abdominal, óssea e parietal do tumor. Decorridos 13 meses, após a descoberta do processo neoplásico, o paciente veio a falecer.

DISCUSSÃO

O Sarcoma Embrionário Indiferenciado (SEI) do Fígado é uma entidade rara, altamente maligna, que acomete principalmente a faixa etária pediátrica, sendo a maioria dos diagnósticos feita em crianças entre 6 e 10 anos de idade.⁵ Constitui a terceira causa mais comum de tumores sólidos primários em crianças de 5 a 10 anos, antecedida apenas pelo neuroblastoma e o tumor de Wilms, correspondendo a 6% de todos os tumores hepáticos pediátricos.¹⁹ Trata-se de uma neoplasia raramente descrita em adultos, com 74 casos documentados na literatura em idade acima de 15 anos.⁴ Portanto, o paciente

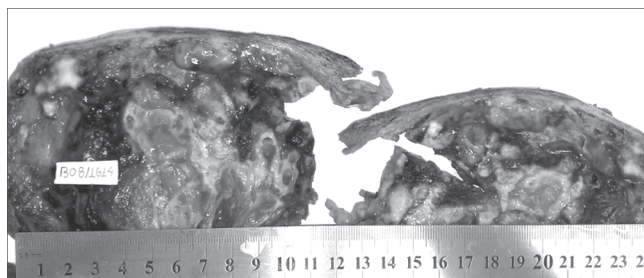


Figura 5. Macroscopia da lesão: Tumoração sólida-cística, com extensa necrose e focos de hemorragia medindo 18 cm no maior eixo

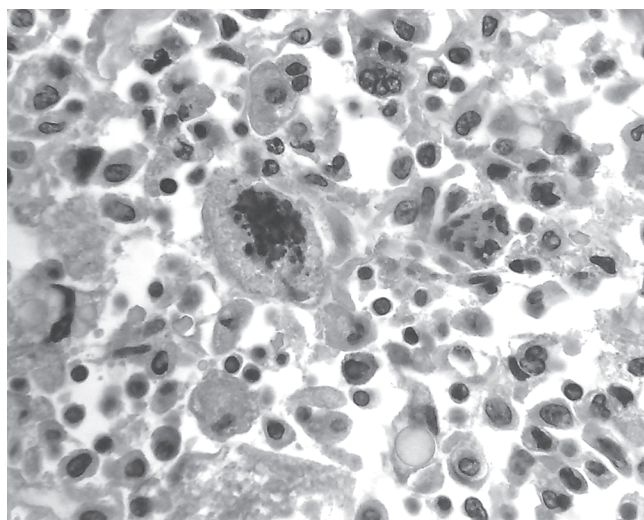


Figura 5. Macroscopia da lesão: Tumoração sólida-cística, com extensa necrose e focos de hemorragia medindo 18 cm no maior eixo

do presente relato não se encontrava na faixa etária prevalente do tumor.

Clinicamente, o SEI do fígado pode se apresentar através de sintomas inespecíficos, de evolução mais arrastada, como dor em epigástrio ou hipocôndrio direito, com ou sem presença de massa palpável, febre, anorexia, vômitos e diarreia. Estes sintomas sistêmicos, em geral, são decorrentes da extensa necrose e hemorragia tumoral.⁶ A forma de apresentação clínica inicial do paciente foi atípica, simulando um quadro de urgência médica. Acredita-se que o trauma relatado durante a atividade esportiva possa ter ocasionado hemorragia intra-tumoral, com provável síndrome do coágulo retido – dor intensa, queda de hemoglobina, plaquetas e alargamento de tempos. A leucocitose e febre podem ser decorrentes tanto de hemorragia, como de necrose intralesional.⁶ Sakellaridis *et al.* descreveram um caso de SEI com apresentação clínica inicial simulando quadro de apendicite aguda em que, no inventário da cavidade, observou-se a presença de hemorragia intra-abdominal decorrente de ruptura do segmento IV hepático pelo tumor. Nos casos de SEI em que há predomínio do padrão cístico, a ruptura

ou sangramento da neoplasia é uma complicação importante.^{7,8}

A conduta clínica estabilizou o paciente, sendo direcionada para o controle volêmico, reposição de glóbulos e fatores de coagulação, antibioticoterapia, permitindo uma melhor caracterização da lesão, através da realização novos métodos de imagem. O achado imaginológico mais característico do SEI é o de massa única, grande, bem delimitada, com diâmetro médio de 14 cm, localizada no lobo direito do fígado. Em geral, a US demonstra massa predominantemente sólida e ecogênica, com componente menor de aparência cística, que constitui, em média, um quinto do tumor.⁹ Haja vista a forma clínica de apresentação da doença e os achados iniciais provenientes da US, justifica-se, portanto, a sequência da avaliação clínica e laboratorial realizada, bem como a exclusão de doença hepática subjacente, visando a abordagem dos principais diagnósticos diferenciais. Na TC, paradoxalmente à US, a massa assume característica predominantemente cística. Grande porção da massa, cerca de 88%, tem atenuação próxima à da água, identificando-se algumas áreas sólidas na sua periferia ou adjacente a septos internos, que realçam com o meio de contraste.^{9,10} Na RM, em geral, a maior parte da lesão tem hipossinal em T1 e hiperssinal em T2, caracterizando-a também como lesão predominantemente cística. Os achados angiográficos descritos na literatura são variáveis e inespecíficos, sendo que a hipovascularização parece ser a apresentação mais comum.¹¹ Postula-se que o abundante estroma mixoide que compõe o tumor seja responsável pela predominante baixa atenuação verificada na TC e pelo hiperssinal na sequência em T2 da RM.^{10,11}

O diagnóstico diferencial do SEI inclui todas as massas hepáticas solitárias que podem apresentar componentes císticos na TC e na RM, como o hamartoma mesenquimal, cistoadenoma biliar, cistoadenocarcinoma, causas infecciosas (abscesso piogênico ou parasitário), metástases e hematoma em resolução. Tumores sólidos solitários, que desenvolvam degeneração cística, também entram no diagnóstico diferencial, tais como hepatocarcinoma, carcinoma fibrolamelar, colangiocarcinoma.^{4,12}

A presença de febre pode confundir o diagnóstico com uma lesão infecciosa ou abscesso, que devem sempre ser descartados pela urgência e diferenciação na conduta terapêutica.¹³ Houve a suspeita, primariamente, de um hematoma infectado ou abscesso. Na presença de um abscesso piogênico, US e TC são concordantes em relação entre as aparências sólidas e líquidas, no que difere do SEI. No entanto, a TC pode, algumas vezes, não fazer a distinção, confiavelmente, entre abscesso e tumores malignos.¹⁴ A exclusão de um abscesso amebiano é pertinente, dada a história epidemiológica

de contato com água potencialmente contaminada. Não obstante, os achados de imagem no abscesso amebiano demonstram, caracteristicamente, a presença de lesão única, localizada, na maioria dos casos, em lobo hepático direito, podendo haver captação irregular do contraste.¹⁵ Em razão dessas ponderações pesquisou-se, sorologicamente, amebíase invasiva, além da realização de parasitológico de fezes.

Como não houve resolução ou redução do tamanho da lesão, após 15 dias de acompanhamento com US de abdome, e o paciente persistia com febre acima de 38°C e leucocitose (15.000 cel/mm³), mesmo sob antibioticoterapia de largo espectro, optou-se por realização de punção-biópsia da lesão, guiada por ultrassom. Após discussão da conduta pelo corpo clínico que acompanhava o jovem, e, após com a família e o paciente, foi decidido pela punção-biópsia, antes da intervenção definitiva para ressecção da lesão. Trata-se de uma massa que envolvia todo o lobo hepático direito e, embora aparentemente o lobo esquerdo fosse saudável, a ampla ressecção poderia ter repercussões clínicas e fisiológicas sérias, principalmente se não justificada, como no caso de uma lesão benigna. US de Abdome com Doppler, pré-procedimento, demonstrou que a massa era hipovascularizada, como descrito na literatura pela maioria dos estudos angiográficos.¹¹ A punção revelou líquido bilio-hemorrágico, não piogênico e ausência de bactérias, fungos e parasitas. O fragmento enviado para histopatologia apresentava células morfológicamente bem alteradas, suspeita de atipias nucleares, e o laudo interrogava processo neoplásico ou inflamatório intenso.

Os achados laboratoriais são inespecíficos no SEI, sendo a anemia frequente.¹⁶ O paciente, no presente relato, apresentou anemia e leucocitose, LDH sérica elevada, queda progressiva da albumina sérica, porém com normalização dos tempos de coagulação, indicando que a produção de fatores de coagulação estava preservada.

As dosagens de alfa-fetoproteína e do antígeno carcinoembrionário foram normais, porém o CA 19-9 foi de 66 UI/ml (normal=37). O SEI não se associa com níveis elevados de alfa-fetoproteína,¹³ sendo este dado importante no diagnóstico diferencial com hepatoblastoma e hepatocarcinoma que cursam com elevação da alfa-fetoproteína em mais de 80% a 90% dos casos; ademais a aparência radiológica destes tumores é tipicamente sólida.^{11,17}

O diagnóstico de SEI pode ser presumido quando se consideram os achados de imagem em conjunto com a idade, o nível de alfa-fetoproteína e o resultado de biópsia.¹³ Histologicamente, o SEI é um tumor composto por células fusiformes indiferenciadas entremeadas por matriz mixoide abundante. Uma característica morfológica

do SEI é a presença de glóbulos eosinofílicos intra e extracelulares, PAS positivos e diastase resistentes. Estudos imuno-histoquímicos indicam variabilidade de anticorpos para desmina, actina, citoqueratina. Porém, vimentina, alfa-1-antitripsina e alfa-1-antiquimiotripsina são marcadores mais específicos para este tipo de tumor.⁶ No presente caso, a anatomopatologia e os estudos imuno-histoquímicos foram compatíveis com SEI evidenciando uma neoplasia pleomórfica, com células fusiformes, rabdoídes, bizarras e com aspecto imaturo e embrionário com glóbulos eosinofílicos no citoplasma, além de extensa necrose e figuras de mitose, associados à positividade para a alfa-1-antitripsina.

A ressecção total do tumor, quando possível, é considerada o tratamento de escolha, apesar de possuir um prognóstico ruim, em certos casos, e as metástases geralmente surgirem em torno de dois anos após a cirurgia.^{3,17} Porém, há relatos publicados de pacientes que sobreviveram mais de 37 meses e dois casos de pacientes que estão em um período de sobrevivência de cinco anos, sem sinal de recidiva da doença, após a ressecção completa e de quimioterapia associada.^{6,18,20} Nas últimas décadas, o prognóstico dos pacientes com SEI melhorou expressivamente com a associação de ressecção cirúrgica completa do tumor e tratamentos adjuvantes, principalmente novos protocolos quimioterápicos.^{21,22}

CONCLUSÃO

A abordagem de massas hepáticas deve ser criteriosa, abrangendo clínica e propeidêutica complementar adequada. Este relato de caso demonstra a exigência de acurácia diagnóstica no estudo das lesões nodulares hepáticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:953-65.
- Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):171-90.
- Dai CL, Xu F, Shu H, Xu YQ, Huang Y. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of liver in adult: A case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11(6):926-9.
- Fuertes, MJ et al. Sarcoma Indiferenciado (embrionario) de Hígado del adulto: Informe de un caso y Revisión de la literatura médica *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(1):12-7.
- Lenze F, et al. Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver in Adults. *Cancer.* 2008;15;112(10):2274-8.
- Sakellariadis T, Panagiotou I, Georgantas T, Micros G, Rontogianni D, Antiochos C. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver mimicking acute appendicitis. Case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2006;4:9.
- Hung TY, Lu D, Liu MC. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver complicated with rupture in a child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:63-5.
- Uchiyama M. Treatment of ruptured undifferentiated sarcoma of the liver in children: a report of two cases and review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;8:87-91.
- Moon WK, Kim WS, Kim IO, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: US and CT findings. *Pediatr Radiol* 1994;24:500-3.
- Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology.* 1997;203:779-83.
- Donnelly LF, Bisset GS III. Pediatric hepatic imaging. *Radiol Clin North Am.* 1998;36:413-27.
- Stocker JT. An approach to handling pediatric liver tumors. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(4):S67-72.
- Neto SA, Souza AS. Sarcoma embrionario indiferenciado do fígado – relato de caso. *Radiol Bras.* 2001;34(5):305-308.
- Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Ann Surg.* 1996;223:600.
- Li E, Stanley SL. Amebiasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:471.
- Iqbal K, Xian ZM, Yuan C. Undifferentiated liver sarcoma – rare entity: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports.* 2008;20:1-3.
- Lauwers GY, Grant LD, Donnelly WH, et al. Hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma arising in a mesenchymal hamartoma. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:1248-54.
- Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol.* 1983;14:512-537.
- Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases. *Cancer.* 1978; 42: 336-348.
- Horowitz ME et al. Hepatic Undifferentiated (Embryonal) Sarcoma and Rhabdomyosarcoma in Children. *Cancer.* 1987; 59:396-402.
- O'Sullivan MJ et al. Undifferentiated Embryonal Sarcoma with Unusual Features Arising within Mesenchymal Hamartoma of the Liver: Report of a Case and Review of the Literature. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2001; 4:482-489.
- Kim DK et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: combination treatment by surgery and chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 2000; Oct;37(10):1419-23.

Endereço para correspondência

Dra. Kátia V. B. D. Barbosa
 Av. Barão do Rio Branco, 4477 apto 1202 – Bom Pastor
 36026-500 – Juiz de Fora-MG
 Tel.: (32) 3216-8441
 E-mail:katia@gedcenter.com.br



JBG – JORNAL BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA

ISSN 1678-5436

Órgão Científico Oficial da Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro

EDITOR CHEFE

José Galvão Alves

CONSELHO EDITORIAL

Adávio de Oliveira e Silva (SP)
Alcino Lázaro da Silva (MG)
Alexandre Abrão
André Costa Lyra (BA)
Angelo Alves de Mattos (RS)
Carlos Antônio Terra
Carlos Fernando Francesconi (RS)
Carlos Sandoval Gonçalves (ES)
Clementino Fraga Filho
Edson Jurado da Silva
Eduardo Joaquim Castro
Eduardo Lopes Pontes
Eponina Maria Lemme

Evandro Freire
Fernando Luiz Barroso
Fernando Wendhausen Portella
Flair José Carrilho (SP)
Glaciomar Machado
Henrique Sérgio de Moraes Coelho
João Luiz Pereira
José Augusto Messias
José Galvão Alves
Julio Pereira Lima (RS)
Laércio Tenório Ribeiro (AL)
Letícia Cancellata Nabuco
Luiz Artur Juruena de Mattos

Luiz João Abrahão
Luis Leite Luna
Luiz Guilherme Costa Lyra (BA)
Maria do Carmo Friche Passos (MG)
Mário Barreto Correa Lima
Marta Carvalho Galvão
Paulo Roberto Alves de Pinho
Milton Reis Arantes
Renato Dani (MG)
Rubens Basile
Sérgio Fernandes Ramos
Silvando Barbalho Rodrigues

SOCIEDADE DE GASTROENTEROLOGIA DO RIO DE JANEIRO

Rua Siqueira Campos, 93/802 - Copacabana – CEP: 22031-070 – Tel.: (21) 2255-8282/2236-4510
Home page: www.socgastro.org.br - email: socgastro@socgastro.org.br

DIRETORIA BIÊNIO 2009/2010

PRESIDENTE

José Augusto da S. Messias

PRESIDENTE ELEITO

Edson Jurado da Silva

VICE-PRESIDENTE

Eponina Maria Lemme

1º SECRETÁRIO

Rubens Basile

2º SECRETÁRIO

Hélio Rzetelna

1º TESOUREIRO

Márcio Fragozo Castro

2º TESOUREIRO

Luiz João Abrahão Junior

DIRETOR DE CURSOS

José Galvão Alves

VICE-DIRETOR DE CURSOS

Paulo de Tarso A. Pinto

DIRETOR DE DIVULGAÇÃO

Silvando Barbalho Rodrigues

VICE-DIRETORES DE DIVULGAÇÃO

Paulo César Rios da Silveira, Javier Flores Morelli

COMISSÃO DE ADMISSÃO

Luiz Artur Juruena de Mattos
Ana Thereza Pugas Carvalho
Jorge da Silva Motta

SUPLENTE

Bernardo da Cruz Junger de Carvalho
Antônio José de Vasconcellos Carneiro

COMISSÃO DE ÉTICA E DEFESA PROFISSIONAL

Fernando Wendhausen Portella
Paulo Rodrigues de Oliveira
Carlos Eduardo Brandão Mello

CONSELHO CONSULTIVO

Milton dos Reis Arantes
Luiz João Abrahão
Eduardo Joaquim Castro

EDITOR FUNDADOR: José Galvão Alves

Capa: Josefina Toledo – Jornalista responsável: Ana Carneiro Cerqueira - Reg. 23751/ DRT/RJ

Tiragem: 2.500 exemplares

PRODUÇÃO EDITORIAL

Trasso Comunicação Ltda.

Av. N. Sra. de Copacabana, 1.059 sala 1.201 – Copacabana – Rio de Janeiro-RJ – 22060-001

Tel/Fax.: (21) 2521-6905 – trasso@trasso.com.br – www.trasso.com.br

Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Nas propagandas, são de responsabilidade exclusiva dos anunciantes.