

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 2 | número 1 | 2023

ISSN 2764-7064 (impresa)

ISSN 2764-7072 (online)

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 2 | número 1 | 2023

MEDICINA

Ciência e Arte

Editor-chefe

José Galvão-Alves

Co-editor

Leandro Reis Tavares

Secretaria Científica

Bruna Cerbino de Souza

Coordenador Institucional (CREMERJ)

Walter Palis Ventura

Conselho Editorial

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Anna Gabriela Fuks

Antônio Rodrigues Braga Neto

Cláudia Burlá

Daniel Goldberg Tabak

Francisco José Barcellos Sampaio

Henrique Sérgio Moraes Coelho

João Gonçalves Pantoja

José Roberto Ramos

Juliana de Seixas Correa

Luiz José de Souza

Luiz Roberto Fernandes Costa

Marcos Freitas Knibel

Maria Marta Regal de Lima

Maurício Bungerd Forneiro

Ricardo Cerqueira Alvariz

Rossano Kepler Alvim Fiorelli

Projeto gráfico e Diagramação

Mauro Corrêa Filho | Editorarte Projetos de Comunicação e Editora Ltda.

Imagem de capa

Shutterstock

Apoio Científico

Sociedade Brasileira de Clínica Médica – Regional Rio de Janeiro



CREMERJ
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



DIRETORIA

Presidente

Guilherme Castelliano Nadais

Segunda Vice-Presidente

Célia Regina da Silva

Secretário-Geral

Hélio Fernando de Abreu

Primeiro Secretário

Marcelo Erthal Moreira de Azeredo

Segundo Secretário

Yuri Salles Lutz

Tesoureiro

Luiz Fernando Nunes

Primeiro Tesoureiro

Joel Carlos Barros Silveira Filho

Diretor de Sede e Representações

Benjamin Baptista de Almeida

Corregedor

Ronaldo Contreiras de Oliveira Vinagre

Vice-Corregedor

Luiz Zamagna

ISSN versão impressa: 2764-7064

ISSN versão online: 2764-7072

Bibliotecária do CREMERJ: **Cintia Baixas**

A revista está também disponível online:

<https://www.cremerj.org.br/revistasmedicina/>

© 2023 CREMERJ. Todos os direitos reservados.

A revista “Medicina – Ciência e Arte” é uma publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), e tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina, tanto nas áreas clínicas quanto nas cirúrgicas.

CREMERJ - Praia de Botafogo (228), loja 119b - Botafogo - Rio de Janeiro/RJ - CEP: 22250-145

- 06** EDITORIAL/EDITORIAL
Walter Palis Ventura
- 07** ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES
Hipotireoidismo subclínico - Revisão e atualização
Subclinical hypothyroidism - Review and update
Rogério Bosignoli, Michelle de Moura Balarini, Carolina Bastos da Cunha
- 16** **Manejo das complicações gastroenterológicas no paciente diabético**
Management of gastroenterological complications in diabetic patients
José Galvão-Alves, Bruna Cerbino de Souza
- 42** **Abordagem clínica nas lombalgias: uma revisão narrativa**
Clinical approach in low back pain: a narrative review
Mirhelen Mendes de Abreu
- 61** **Câncer de mama em pacientes jovens**
Breast cancer in young patients
Leticia Pereira Gonçalves, Hilton Augusto Koch
- 67** **Neoplasias Císticas Benignas**
Benign cystic neoplasms
Olivia Barberi Luna
- 73** **Endocardite infecciosa: uma revisão narrativa**
Infective endocarditis: a narrative review
Claudio Tinoco Mesquita, Davi Shunji Yahiro, Natali Souza da Silva, Brenda Ficheira Coelho Ribeiro, Julia Sales, Mario Arthur Laranja, Evandro Tinoco Mesquita
- 85** CASO CLÍNICO / CASE REPORT
Doença hepática gordurosa
Fatty liver disease
João Marcello de Araujo Neto, Aline Moura Ferraz Pereira
- 91** INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

Compromisso com a ciência e com a medicina

Commitment to science and medicine

Walter Palis Ventura | Coordenador Institucional do CREMERJ

Esta edição comemora o primeiro aniversário da nossa revista científica *Medicina, Ciência e Arte*. É com muita satisfação que compartilhamos com nossos leitores a quinta publicação desse periódico do CREMERJ, que tem sido distribuído para médicos atuantes tanto em unidades de saúde quanto em instituições de ensino e pesquisa.

No momento em que atingimos esse marco temporal, podemos avaliar que os conteúdos dos últimos quatro números do volume 1 foram de alto nível. Ao iniciar o volume 2 com a presente edição, mantemos nossa linha editorial, a qual prevê a publicação de artigos científicos inéditos, assinados por professores renomados, que tratam de temas variados com foco na prática diária atualizada.

A revista deste trimestre aborda os seguintes assuntos: hipotireoidismo subclínico; manejo das complicações gastroenterológicas no paciente diabético; raciocínio clínico nas lombalgias; câncer de mama em pacientes jovens; neoplasias císticas benignas; endocardite infecciosa; e doença hepática gordurosa.

Em 2023, seguiremos com o nosso compromisso de fortalecer e fomentar a educação médica continuada para os mais de 70 mil médicos registrados no Rio de Janeiro. Nesse sentido, além da nossa revista, continuaremos promovendo mensalmente diversos fóruns, seminários, mesas-redondas, entre outros eventos científicos de diferentes formatos. A coordenação dessas atividades fica a cargo das 54 câmaras técnicas e 24 grupos de trabalho mantidos pelo Conselho, em parceria com sociedades de especialidades médicas.

Na mesma linha da valorização da atualização médica, o CREMERJ destaca a importância do Registro de Qualificação de Especialidade (RQE) para todos os especialistas. Além disso, o Conselho tem marcado presença em unidades de saúde e congressos médicos, por meio do programa *CREMERJ Perto do Médico*, para tirar dúvidas dos colegas e auxiliá-los em questões documentais, como a solicitação do próprio RQE e de certificação digital. Tudo isso com o objetivo de fortalecer a medicina, trazendo segurança para os nossos profissionais e para a população.

Finalmente, nesta oportunidade, aproveito para agradecer aos nossos diretores, conselheiros e todo o corpo editorial que nos possibilitaram chegar até aqui com êxito. Desejamos a todos uma boa leitura!

Hipotireoidismo subclínico - Revisão e atualização

Subclinical hypothyroidism - Review and update

Rogério Bosignoli

Coordenador do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE – UERJ

Michelle de Moura Balarini

Médica endocrinologista do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE – UERJ

Carolina Bastos da Cunha

Médica endocrinologista do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE – UERJ

Correspondência

Rogério Bosignoli

Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ
Av. 28 de setembro, 77 – Vila Isabel
Rio de Janeiro – RJ CEP: 20551-030
E-mail: rbosignoli@gmail.com

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico, definido como nível sérico elevado de tireotropina (TSH) com níveis normais de tiroxina livre (FT4), afeta até 10% da população adulta. O hipotireoidismo subclínico é comum e a maioria dos indivíduos pode ser observada sem, necessariamente, indicação de tratamento. O tratamento pode ser indicado para pacientes com hipotireoidismo subclínico e níveis séricos de tireotropina de 10mU/mL ou mais, mulheres grávidas ou indivíduos jovens e de meia-idade com hipotireoidismo subclínico e sintomas consistentes com hipotireoidismo leve.

Palavras-chave: hipotireoidismo; tireotropina; tiroxina

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism, defined as an elevated serum thyrotropin (TSH) level with normal levels of free thyroxine (FT4) affects up to 10% of the adult population. Subclinical hypothyroidism is common, and most individuals can be observed without treatment. Treatment might be indicated for patients with subclinical hypothyroidism and serum thyrotropin levels of 10mU/mL or higher, pregnant women, or for young and middle-aged individuals with subclinical hypothyroidism and symptoms consistent with mild hypothyroidism.

Keywords: hypothyroidism; thyrotropin; thyroxine

INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é a insuficiente produção e liberação dos hormônios da tireoide. É uma condição muito prevalente, atingindo até 7% da população em algumas partes do mundo⁽¹⁾, e especialmente frequente em mulheres e idosos. Na maioria dos casos, é irreversível.

O hipotireoidismo subclínico é uma condição laboratorial em que são encontrados níveis de TSH acima do valor superior da normalidade para a população, com níveis de T4 livre dentro da normalidade.⁽²⁾ As consequências do hipotireoidismo subclínico são muito variáveis e dependem da duração e do grau de elevação do TSH.⁽³⁾ Ainda há muitas questões a serem esclarecidas em relação ao hipotireoidismo subclínico, inclusive se altera o risco ou a mortalidade cardiovascular, se afeta negativamente os parâmetros metabólicos e se deveria ou não ser tratado com levotiroxina.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGIA

É uma condição de alta prevalência, alcançando 5% a 10% da população geral, especialmente entre mulheres e idosos.⁽²⁾ O hipotireoidismo subclínico também é mais frequente em indivíduos caucasianos e em regiões iodo-suficientes.⁽³⁾

ETIOLOGIA

Etiologicamente, a maioria dos casos de hipotireoidismo subclínico persistente tem como causa a tireoidite autoimune. Entretanto, vale ressaltar que mutações germinativas com perda de função no receptor do TSH são responsáveis por uma pequena parte dos casos.⁽³⁾

QUADRO CLÍNICO

É uma condição habitualmente assintomática, porém os sintomas, quando presentes, são inespecíficos e os resultados do tratamento na melhora do quadro clínico são conflitantes.⁽⁴⁾ Quando presentes, os sintomas e sinais são os mesmos do hipotireoidismo franco, ocorrendo no hipotireoidismo subclínico principalmente pela seca, redução da memória, lentificação do raciocínio, fraqueza muscular, cansaço, câimbras, intolerância ao frio, voz mais grave e rouca, edema palpebral, constipação.⁽³⁾

DIAGNÓSTICO

Definição de TSH elevado

Os níveis de TSH considerados normais variam de acordo com a faixa etária:

até 4,3mU/mL nos adultos até 59 anos; até 5,8mU/mL entre 60 e 79 anos; e até 6,7mU/mL a partir de 80 anos.⁽⁴⁾

Uma vez encontrado TSH aumentado com T4 livre normal, deve-se repetir os exames em 3 a 6 meses e dosar anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), a fim de caracterizar a presença de autoimunidade tireoidiana.⁽⁴⁾

De acordo com o nível do TSH, o hipotireoidismo subclínico geralmente é classificado em duas categorias: níveis de TSH levemente aumentados (4,0mU/mL a 10,0mU/mL) e concentrações de TSH mais gravemente aumentadas (>10,0mU/mL).⁽³⁾

A primeira e mais leve condição corresponde a cerca de 90% dos casos de hipotireoidismo subclínico. Entretanto, uma vez que vários fatores podem levar a anormalidades transitórias do TSH, são necessárias repetidas dosagens de TSH aumentado para a confirmação diagnóstica.⁽³⁾ Na ocorrência de doença transitória não tireoidiana, o ideal é aguardar 2 a 3 meses após a resolução do quadro para repetir a dosagem de TSH.⁽³⁾ É necessária a dosagem do T4 livre dentro da faixa de referência para a população para excluir hipotireoidismo franco.⁽³⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Persistindo a alteração, deve-se diferenciar as causas tireoidianas e não tireoidianas, como aumento fisiológico em idosos, obesidade grave, recuperação de doenças

graves, doença de Addison, resistência ao TSH, interferência no ensaio laboratorial – anticorpos heterófilos e macro-TSH –, drogas (amiodarona, lítio, interferon alfa, inibidores de tirosina quinase, inibidores de *checkpoint* imunológico) e excluir causas transitórias de aumento do TSH (tireoidite subaguda, pós-parto e de Hashimoto, lobectomia, radioiodoterapia para doença de Graves, radioterapia cervical, recuperação de uma doença grave não tireoidiana, suspensão da levotiroxina ou tratamento inadequado do hipotireoidismo franco).^(3,4)

Além disso, o pico noturno do TSH sérico pode ser atrasado em trabalhadores em turno noturno, naqueles indivíduos com padrões de sono irregulares, em seguida a exercícios vigorosos e em casos de transtorno de humor e depressão.⁽³⁾ Uma vez que os níveis de TSH se correlacionam com o índice de massa corporal e marcadores de resistência à insulina, concentrações de TSH >3,5mU/mL também são comuns em pessoas com obesidade.⁽³⁾

Em pacientes com insuficiência adrenal primária ou secundária/central, na ausência de hipotireoidismo central, podem-se encontrar níveis aumentados de TSH com níveis normais de T4 livre, de forma semelhante ao hipotireoidismo subclínico. Entretanto, quando o aumento do TSH ocorre apenas em decorrência da insuficiência adrenal, os níveis de TSH caem a partir da reposição de glicocorticoide.⁽⁵⁾ Pacientes com insuficiência adrenal devem receber reposição de glicocorticoide antes

da reposição de levotiroxina, de modo a evitar a exacerbação da insuficiência adrenal com o tratamento do hipotireoidismo.

CONSEQUÊNCIAS DO HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

Progressão para hipotireoidismo franco

A taxa anual de progressão para hipotireoidismo franco varia de 2% a 4%.⁽⁶⁾ O risco de progressão está relacionado à concentração sérica inicial de TSH (aumentando com valores de TSH >12mU/mL a 15mU/mL) e à presença de anticorpos antitireoperoxidase,⁽⁶⁾ sexo feminino, e níveis de T4 livre no limite inferior do intervalo de referência.⁽⁷⁾ Pacientes que receberam radioiodoterapia ou alta dose de radioterapia externa, têm grande possibilidade de progredir para hipotireoidismo franco. Em contrapartida, é provável a persistência do hipotireoidismo subclínico naqueles pacientes submetidos a cirurgia de tireoide por indicações que não o hipertireoidismo ou naqueles que receberam baixa dose de radioterapia externa por condições benignas na infância.⁽⁶⁾

Também já foi descrita a recuperação da função da tireoide em pacientes com hipotireoidismo subclínico, embora a frequência desse fenômeno não esteja clara e é mais provável em pacientes sem anticorpos antitireoidianos, com níveis de TSH <10mU/mL e dentro dos dois primeiros anos após o diagnóstico.⁽⁶⁾

Doença cardiovascular

O hipotireoidismo subclínico está associado a fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia, aumento do tecido adiposo epicárdico, aumento da espessura da íntima-média da carótida e disfunção endotelial.^(7,8) A alteração do perfil lipídico, especialmente o aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol, e a disfunção endotelial apresentam melhora com o tratamento do hipotireoidismo subclínico.⁽⁴⁾ Já foi demonstrada maior resistência à insulina em pacientes com síndrome de ovários policísticos quando há concomitante hipotireoidismo subclínico.⁽²⁾ Há associação do hipotireoidismo subclínico com a síndrome metabólica, mas não foi demonstrada redução significativa do IMC com o tratamento do hipotireoidismo subclínico com levotiroxina.⁽²⁾ Além disso, evidências de vários estudos sustentam a associação entre hipotireoidismo subclínico e doença cardiovascular.⁽⁷⁾ Hipotireoidismo subclínico também foi associado com redução da fração de ejeção, redução da complacência arterial e aumento do risco de insuficiência cardíaca. Possivelmente através do aumento da ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, da vasoconstrição, da atividade simpática e da redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular.⁽⁷⁾ Embora o hipotireoidismo subclínico tenha sido associado tanto à doença cardiovascular como aos seus fatores de risco, isso não foi consistente em todos os estudos, e o risco cardiovascular

pode estar significativamente aumentado apenas em indivíduos jovens.⁽⁷⁾

Mortalidade

No hipotireoidismo subclínico, não há aumento de mortalidade por todas as causas, assim como não há evidência clara de desfechos clínicos desfavoráveis ou de benefícios do tratamento com levotiroxina acima dos 65 anos e principalmente acima dos 80 anos.^(9,10)

Estudos epidemiológicos demonstram aumento da mortalidade cardiovascular em indivíduos com hipotireoidismo subclínico. Em estudo com 3.450 pessoas com hipotireoidismo subclínico comparados com 51.837 controles eutiroidianos, o risco relativo (*hazard ratio* – HR) de mortalidade por doença coronariana foi 1,42 (IC 95% 1,03 a 1,95) para TSH entre 7,0mU/mL e 9,9 mU/mL, e 1,58 (IC 95% 1,10 a 2,27) para TSH entre 10mU/mL e 19,99mU/mL.⁽¹¹⁾

Hipotireoidismo e ganho de peso

O efeito do hipotireoidismo subclínico em relação ao ganho de peso parece mínimo. Estudo avaliou a associação entre função da tireoide e índice de massa corporal (IMC), e a diferença no peso após 5 anos foi de apenas 1kg.⁽¹²⁾ Outro estudo dividiu os pacientes em quartis, de acordo com o nível de TSH entre 0,5mU/mL e 10mU/mL. A diferença de peso em 3,5 anos, comparando o maior quartil com o menor quartil, foi de aproximadamente 2kg.⁽¹³⁾

Sintomas neuropsiquiátricos

Há resultados controversos em relação à associação de doenças neuropsiquiátricas com o hipotireoidismo subclínico, com trabalhos mostrando essa associação e outros que não demonstraram a associação do hipotireoidismo subclínico com depressão, ansiedade ou disfunção cognitiva.⁽⁶⁾

Alterações reprodutivas

Uma metanálise de quatro ensaios clínicos randomizados (RCTs) envolvendo 787 casais inférteis não encontrou uma associação de terapia com levotiroxina com melhor concepção ou taxas de nascidos vivos.⁽¹⁴⁾ A Associação Americana de Tireoide (ATA) recomenda que mulheres com hipotireoidismo subclínico que estão passando por fertilização *in vitro* sejam tratadas com LT4 para alcançar uma concentração sérica de TSH abaixo de 2,5 mU/mL.⁽¹⁵⁾

Alterações renais

Disfunção renal pode representar uma complicação do hipotireoidismo, inclusive do subclínico, em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.⁽²⁾ Hipotireoidismo subclínico foi associado a maior risco de lesão renal aguda em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST; o tratamento com levotiroxina foi associado à melhora da função renal.⁽²⁾

EFEITOS DA REPOSIÇÃO DE HORMÔNIOS DA TIREOIDE

Doença cardiovascular

Está estabelecido o aumento do risco cardiovascular e de insuficiência cardíaca, principalmente em jovens,⁽⁴⁾ mas os dados em relação ao uso de levotiroxina para melhora dos desfechos cardiovasculares em indivíduos com hipotireoidismo subclínico são limitados.⁽⁷⁾ Assim, o tratamento é controverso.⁽⁴⁾ O tratamento com levotiroxina pode apenas ser benéfico em alguns subgrupos, como em pacientes mais jovens ou com maior risco de doença cardiovascular.⁽⁷⁾ Não está claro se a melhora em fatores de risco cardiovascular e marcadores de risco cardiovascular com o tratamento com levotiroxina no hipotireoidismo subclínico confere benefício em doença cardiovascular ou mortalidade cardiovascular.⁽⁷⁾

Gestação

Na gestação, diagnóstico de hipotireoidismo é realizado quando os níveis de TSH são maiores que 4mU/mL. No primeiro trimestre da gestação, há aumento da demanda à produção hormonal pela tireoide materna, uma vez que a tireoide fetal só é funcionalmente madura a partir da 20^a semana de gestação. Até essa época, o feto depende dos hormônios da tireoide de origem materna, que são fundamentais para o seu desenvolvimento neurológico e cognitivo. O hipotireoidismo aumenta o risco de complicações maternas e fetais,

como abortamento de primeiro trimestre, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, prematuridade, baixo peso ao nascer e aumento de morbidade e mortalidade perinatal. A presença de anticorpo antitireoperoxidase aumenta o risco de desfechos adversos materno-fetais, mesmo que a mãe esteja eutireoidiana, inclusive o risco de tireoidite pós-parto.⁽¹⁶⁾

É recomendado o rastreamento universal com dosagem de TSH o mais precocemente possível na avaliação pré-natal. As situações encontradas podem ser diversas e as

condutas a serem adotadas também variam, conforme mostrado na Tabela 1.⁽¹⁶⁾

Idealmente, devem ser encaminhadas para o pré-natal de alto risco em conjunto com endocrinologista, gestantes com hipotireoidismo prévio ou diagnosticado na gestação ou com fatores de risco para descompensação (tireoidectomia ou radioiodoterapia prévia, irradiação prévia de cabeça e pescoço, *diabetes mellitus* tipo 1 ou outras doenças autoimunes, presença de bócio, hipo ou hipertireoidismo prévio ou anticorpo antitireoperoxidase positivo).

Tabela 1

Hipotireoidismo na gestação

1 - Hipotireoidismo prévio à gestação	
Meta de TSH pré-concepção: 2,5mU/mL	
TSH \leq 2,5mU/mL: Manter dose da levotiroxina até a gestação.	TSH $>$ 2,5mU/mL: Aumentar a dose da levotiroxina.
Confirmada gestação: independente do nível de TSH, aumentar levotiroxina em 30% (dobrar a dose em 2 dias da semana) o mais precoce possível e encaminhar ao pré-natal de alto risco	
2 - Hipotireoidismo diagnosticado na gestação	
2.1 - Hipotireoidismo clínico	
Encaminhar ao pré-natal de alto risco	
TSH $>$ 10mU/mL independente do T4 livre: iniciar levotiroxina 2 μ g/kg/dia	TSH $>$ 4mU/mL e \leq 10mU/mL com T4 livre baixo: iniciar levotiroxina 2 μ g/kg/dia
2.2 - Hipotireoidismo subclínico	
TSH $>$ 4mU/mL e \leq 10mU/mL com T4 livre normal: iniciar levotiroxina 1 μ g/kg/dia	TSH $>$ 2,5mU/mL e \leq 4mU/mL com anti-TPO positivo: iniciar levotiroxina 50 μ g/dia
Gestante Eutireoidiana	
TSH \leq 2,5mU/mL ou TSH $>$ 2,5mU/mL e \leq 4mU/mL com anti-TPO negativo: consideramos que a paciente se apresenta em eutireoidismo. Somente será repetida a dosagem diante de qualquer suspeita clínica de disfunção tireoidiana.	

Adaptado da referência 16

Nestes casos, a dosagem de TSH deve ser repetida ao longo da gestação. A meta do TSH durante a gestação é de até 2,5mU/mL. A cada ajuste de dose, nova dosagem de TSH e T4 livre deve ser realizada.⁽¹⁶⁾ No puerpério, em caso de hipotireoidismo prévio, deve-se retornar à dose de levotiroxina pré-concepcional. Se houve hipotireoidismo diagnosticado na gestação e a dose de levotiroxina foi de até 50µg, pode ser suspensa. Caso a dose utilizada tenha sido maior, deve-se reduzi-la em 25% a 50%. Em todos os casos, deve-se repetir TSH e T4 livre após 6 semanas.

MANEJO

Candidatos à reposição de T4

Devem ser consideradas as evidências científicas, o quadro clínico, a segurança e as preferências do paciente.

Recomenda-se tratar pacientes com menos de 65 anos com TSH >10mU/mL, com maior propensão a progredir para hipotireoidismo franco (portanto com evidências de doença tireoidiana autoimune) ou para efeitos desfavoráveis em longo prazo ou, ainda, com sintomas.^(3,4) Também podem ser considerados candidatos ao tratamento com levotiroxina os pacientes com menos de 65 anos com TSH >7mU/mL com alto risco cardiovascular. Pacientes com TSH entre 4,5mU/mL e 9,9mU/mL com alto risco de progressão para hipotireoidismo franco, ou seja, mulheres, níveis de TSH progressivamente

aumentados, anticorpo anti-TPO positivo ou com ultrassonografia de tireoide com aspecto de tireoidite autoimune, também podem ser considerados para tratamento com reposição hormonal. É importante ter cautela com paciente com mais de 65 anos e, especialmente, mais de 80 anos.⁽⁴⁾

Em pacientes com menos de 65 anos com hipotireoidismo subclínico com TSH <10,0mU/mL e com sintomas sugestivos de hipotireoidismo, pode ser considerada uma tentativa de reposição de levotiroxina.⁽³⁾ Para tais pacientes, a resposta ao tratamento deve ser avaliada 3 ou 4 meses após TSH sérico dentro da faixa de referência ser alcançado. Se não houver melhora dos sintomas, suspende-se a levotiroxina.⁽³⁾

Uma vez que se decide pelo tratamento do hipotireoidismo subclínico, o mesmo é feito com a administração diária de levotiroxina oral. O TSH sérico deve ser avaliado 2 meses após o início da levotiroxina e o ajuste de dose deve ser feito conforme necessário. O objetivo para a maior parte dos adultos é que se estabeleça nível de TSH sérico na metade inferior da faixa de referência, portanto de 0,4 mU/mL a 2,5mU/mL.⁽³⁾ A partir de então, os pacientes devem ser acompanhados ao menos anualmente.

Idosos

Valores de referência locais específicos por idade para o TSH sérico devem ser observados a fim de estabelecer o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico em idosos.⁽³⁾

Os pacientes idosos, com mais de 80 anos, com níveis de TSH até 10,0mU/mL devem ser cuidadosamente seguidos com uma estratégia de aguardar e observar, de forma geral evitando a reposição de levotiroxina.⁽³⁾

A dose inicial de levotiroxina em idosos varia com o contexto clínico, como a gravidade do hipotireoidismo, comorbidades presentes e uso de outras medicações. Em comparação com jovens, idosos requerem menor dose de levotiroxina em razão da reduzida massa magra e de menor metabolismo.^(9,10)

Idosos saudáveis sem doença cardíaca, principalmente com menos de 80 anos, podem iniciar dose plena de levotiroxina. Naqueles com mais de 80 anos e pacientes com comorbidades graves, principalmente coronariopatia e insuficiência cardíaca, deve-se iniciar com 12,5µg a 25µg, seguida por aumento progressivo a cada 4 a 8 semanas.⁽¹⁰⁾

Deve-se manter TSH entre 2mU/mL e 6mU/mL para evitar o tratamento excessivo ou insuficiente.⁽¹⁰⁾ Em pessoas com mais de 70 anos, considerar o alvo de TSH entre 6mU/mL e 7mU/mL.⁽⁹⁾

CONCLUSÃO

Embora o hipotireoidismo subclínico seja uma situação comum, sobretudo em idosos, ainda não existe consenso a respeito da indicação de seu tratamento. Sugere-se o início da reposição de levotiroxina diante de níveis de TSH persistentemente ≥ 10 mU/mL, ou ≥ 7 mU/mL, se houver risco cardiovascular aumentado. Nos pacientes com níveis de TSH entre 4,5mU/mL e 9,9 mU/mL, o tratamento deve ser indicado na presença de anticorpos antitireoidianos. Nas gestantes, iniciar tratamento se TSH > 4 mU/mL, ou TSH $> 2,5$ mU/mL na presença de anticorpos antitireoidianos.

REFERÊNCIAS

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390(10101):1550-62.
2. Urgatz B, Razvi S. Subclinical Hypothyroidism, Outcomes and management Guidelines: a Narrative Review and Update of Recent Literature. *Curr Med Res Opin*. 2023: 1-15.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215-28.
4. Sgarbi JA, Ward LS. A practical contemporary approach to decision-making on subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2021; 65(1):32-9.
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012; 22(12):1200-35.
6. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *BMJ Clin Evid*. 2014 Feb 21;2014:0605. PMID: 24807886; PMCID: PMC3931439.
7. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 21;11:591588. doi: 10.3389/fendo.2020.591588. PMID: 33193104; PMCID: PMC7609906.

8. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018 Mar 15;8(1):4579.
 9. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the Older Population. *Thyroid Res.* 2019; 12(2):1-10.
 10. Mazeto GMFS, Sgarbi JA, Ramos HE, Villagelin Neto DGP, Nogueira CR, Vaisman M, et al. Approach to adult patients with primary hypothyroidism in some special situations: a position statement from the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab.* 2022; 66(6):871-82.
 11. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010 Sep 22;304(12):1365-74.
 12. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4019-24.
 13. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):587-92.
 14. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):92.
 15. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389.
 16. Solha ST, Mattar R, Teixeira PF, Chiamolera MI, Maganha CA, Zaconeta AC, et al. FEBRASGO POSITION STATEMENT Rastreo, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação. *Femina.* 2022; 50(10):607-17.
-

Manejo das complicações gastroenterológicas no paciente diabético

Management of gastroenterological complications in diabetic patients

—————

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
 Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
 Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
 Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

—————

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
 Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
 Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
 Médica da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

—————

Correspondência

José Galvão-Alves

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
 Rio de Janeiro - RJ CEP 22271-110
 e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

Diabetes mellitus continua a ser considerada uma prioridade em saúde pública, em razão de sua alta e crescente prevalência, que afeta 8,8% da população mundial. Seus diferentes tipos exibem em comum um estado de hiperglicemia que, quando mantida a longo prazo, é responsável por uma série de fenômenos oxidativos e inflamatórios, os quais, por sua vez, induzem alterações estruturais e funcionais nas células, tecidos e órgãos por todo o corpo, incluindo o trato gastrointestinal e sua inervação. Mais de 75% da população diabética exibe algum sintoma gastrointestinal, e o reconhecimento precoce destes é essencial não só para alívio e melhora da qualidade de vida dos pacientes, como também para a prevenção da progressão da doença e suas complicações. O objetivo deste artigo é revisar o conhecimento atual sobre a fisiopatologia das complicações gastroenterológicas causadas pelo diabetes, sua terapêutica e perspectivas futuras para esse contexto tão corriqueiro ao gastroenterologista.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*, complicações gastrointestinais, gastroparesia diabética, doença hepática gordurosa não alcoólica, insuficiência exócrina do pâncreas, supercrescimento bacteriano do intestino delgado

ABSTRACT

Diabetes Mellitus continues to be considered a public health priority, due to its high and growing prevalence, affecting 9.3% of the world's population. Its types exhibit a state of hyperglycemia which, maintained over a long term, is responsible for a series of oxidative and inflammatory phenomena, which in turn induce a common change in functional organs in cells, tissues and organs, including the gastrointestinal tract organs and its innervation. More than 75% of diabetic symptoms exhibit some gastrointestinal symptoms and not only for the recognition and improvement of patients' quality of life, but also for the evaluation of gastrointestinal disease and its complications. The objective of the article is to review current knowledge about the physiology of gastroenterological complications altered by diabetes, its therapy and future perspectives for this context so common to the gastroenterologist.

Keywords: *Diabetes mellitus*, gastrointestinal complications, diabetic gastroparesis, non-alcoholic fatty liver disease, exocrine pancreas insufficiency, small intestinal bacterial overgrowth.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) constitui um grupo heterogêneo de desordens metabólicas que têm em comum a hiperglicemia, decorrente de defeitos na ação da insulina, em sua secreção ou em ambas. Estima-se que sua prevalência na população mundial seja da ordem de 415 milhões de indivíduos acometidos, e que alcance 642 milhões em 2040.⁽¹⁾ O número de diabéticos está em ascensão em virtude do crescimento e envelhecimento populacional, da maior urbanização, do progressivo predomínio da obesidade e sedentarismo, assim

como da maior sobrevida destes pacientes. A classificação atual do DM é fundamentada em sua etiologia, e não mais no tipo de tratamento, e subdivide-se em quatro categorias clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Há ainda duas classes, ditas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Estes tipos não são entidades clínicas, apesar de considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares.

Os distúrbios gastrointestinais são complicações frequentes do *diabetes mellitus* de longa data, responsáveis por deterioração importante na qualidade de vida destes pacientes, déficits nutricionais, além de significativo aumento no uso dos recursos financeiros destinados à Saúde. Tais complicações afetam quase todo o trato gastrointestinal, do esôfago ao reto, causando uma variedade de situações clínicas, como a gastroparesia, insuficiência exócrina do pâncreas (IEP), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SCBID) e, menos comumente, a hepatopatia glicogênica (HG).

Nos últimos anos, novas descobertas a respeito do desenvolvimento das alterações gastroenterológicas causadas pelo DM vêm sendo reveladas, e além da marcante e já consagrada neuropatia autonômica destaca-se ainda um papel crescente da

participação do sistema nervoso entérico e seus neurotransmissores, além de outros mecanismos subjacentes, como variações de estresse oxidativo e fatores de crescimento. A compreensão da fisiopatologia da gastroenteropatia diabética é fundamental para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas capazes de controlar os sintomas desta comum condição, numa tentativa de minimizar a notável redução na qualidade de vida e bem-estar de seus portadores.

Neste presente trabalho, abordaremos algumas das manifestações gastrointestinais causadas pelo *diabetes mellitus*, métodos para o correto diagnóstico e o que há de mais recente em relação ao tratamento desses distúrbios crônicos, considerados fonte de desconforto e incapacidade para os pacientes e que são tão comuns no dia a dia de nossos consultórios.

CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DM

O DM tipo 1 é marcado por um dano permanente às células beta, responsável pela acentuada deficiência insulínica, podendo ser subdividido nos tipos 1A e 1B. A forma 1A, mais comum, resulta da destruição imunomediada de células beta pancreáticas. Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-ilhota ou antígenos específicos da ilhota, sendo eles: anticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosinas-fosfatases (1A2 e 1A2B) e antitransportador de

zinco (Znt). Tais marcadores podem ser detectados no sangue meses ou anos antes do diagnóstico da doença, ou seja, em sua fase pré-clínica, e em até 90% dos pacientes quando se identifica hiperglicemia.

A fisiopatologia do DM tipo 1A compreende fatores genéticos e ambientais. Trata-se de condição poligênica, na maioria dos casos, sendo os principais genes envolvidos localizados no sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II. Esses alelos podem ocasionar o desenvolvimento da doença ou proteger o organismo contra ela. Entre os fatores ambientais potenciais para o estímulo da autoimunidade em indivíduos geneticamente predispostos pode-se citar as infecções virais, fatores nutricionais (p. ex., introdução precoce de leite de vaca) e deficiência de vitamina D. A taxa de destruição das células beta é variável, sendo comumente mais rápida em crianças. Já a forma lentamente progressiva se manifesta principalmente em adultos, a qual se denomina diabetes autoimune latente do adulto (LADA, do inglês *latent autoimmune diabetes in adults*).

A forma 1B é referida como idiopática e caracteriza-se pela ausência dos marcadores de autoimunidade e não associação a haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos acometidos por esse tipo de DM podem apresentar cetoacidose, além de graus variáveis de deficiência de insulina.

A forma mais comum, identificada em 90% a 95% dos casos, é a DM2, a qual se caracteriza por defeitos na ação e secreção

de insulina e na regulação da produção hepática de glicose. Resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais, como sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. A resistência insulínica e o defeito na função das células beta estão presentes precocemente, desde a fase pré-clínica. Grande parte dos pacientes com esse tipo de DM apresenta-se com sobrepeso ou obesidade, possui idade acima de 40 anos e raramente desenvolve cetoacidose espontaneamente, ocorrendo quando associada a outras situações, como infecções. Não há indicadores sorológicos específicos para o DM2. Porém, apesar de seus portadores não dependerem de insulina exógena para sobreviver, podem ter seu tratamento otimizado visto a possibilidade de obterem um adequado controle glicêmico.

O diabetes gestacional compreende qualquer intolerância à glicose cujo início ou diagnóstico ocorra durante a gestação e se relaciona tanto à resistência insulínica quanto à diminuição da função das células beta. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez, no entanto o risco para o desenvolvimento de DM2 é de 10% a 63% dentro de 5 a 16 anos após o parto.⁽²⁾

Em relação aos outros tipos de diabetes, as formas de apresentação clínica deste grupo são as mais variadas e dependem principalmente da alteração de base. Estão incluídos nesta categoria defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do

pâncreas exócrino, endocrinopatias com aumento dos hormônios contrarreguladores de insulina (GH, cortisol e glucagon) e uso de medicamentos associados a alterações no metabolismo da glicose (Quadro 1).

Quadro 1

Outros tipos específicos de DM.

Defeitos genéticos na função das células beta

- MODY 1 (defeitos no gene HNF4A)
- MODY 2 (defeitos no gene GCK)
- MODY 3 (defeitos no gene HNF1A)
- MODY 4 (defeitos no gene IPF1)
- MODY 5 (defeitos no gene HNF1B)
- MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1)
- Diabetes Neonatal Transitório
- Diabetes Neonatal Permanente
- DM mitocondrial
- Outros

Defeitos genéticos na ação da insulina

- Resistência à insulina do tipo A
- Leprechaunismo
- Síndrome de Rabson-Mendenhall
- DM lipoatrófico
- Outros

Doenças do pâncreas exócrino

- Pancreatite
- Pancreatectomia ou trauma
- Neoplasia
- Fibrose cística
- Pancreatopatia fibrocalculosa
- Outros

Endocrinopatias

- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Endocrinopatias
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Somatostinoma
- Aldosteronoma
- Outros

Induzido por medicamentos ou agentes químicos

- Determinadas toxinas
- Pentamidina
- Ácido nicotínico
- Glicocorticoides
- Hormônio tireoidiano
- Diazóxido
- Agonistas beta-adrenérgicos
- Tiazídicos
- Interferon
- Outros

Infecções

- Rubéola congênita
- Citomegalovírus
- Outros

Formas incomuns de DM autoimune

- Síndrome de Stiff-Man
- Anticorpos antirreceptores de insulina
- Outros

Outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM

- Síndrome de Down
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Wolfram
- Ataxia de Friedreich
- Coreia de Huntington
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Distrofia miotônica
- Síndrome de Prader-Willi
- Outros

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de diabetes se baseia nos critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA), posteriormente aceitos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Um dos critérios admitidos para o

diagnóstico de DM é a glicemia ao acaso (coletada em qualquer momento do dia, independente do horário das refeições) acima de 200mg/dL, associada aos sintomas clássicos – poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal não intencional. Considera-se ainda glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL, que em caso de pequenas elevações deve ser confirmado com nova coleta, ou resultado da glicemia de duas horas pós-sobrecarga de 75 gramas de glicose, conhecido como teste de tolerância oral à glicose ou curva glicêmica, maior ou igual a 200mg/dL. Em janeiro de 2010, a dosagem de hemoglobina glicada (HbA1C) passou a fazer parte dos critérios diagnósticos validados pela AGA, a qual determinou o valor de HbA1C maior ou igual a 6,5% compatível com o diagnóstico de DM que, no entanto, deve ser confirmado em outra coleta. Exceção para os casos com sintomas evidentes ou glicemia >200mg%, que torna dispensável a realização do segundo exame. Indivíduos com níveis de HbA1C entre 6% e 6,4% possuem alto risco de evoluir para DM. O valor de 5,7 apresenta uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 88% para prever o desenvolvimento do *diabetes mellitus* nos seis anos subsequentes.⁽²⁾

COMPLICAÇÕES GASTROENTEROLÓGICAS DO DM

Doença do refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser definida como uma condição que se desenvolve quando o refluxo do

conteúdo gástrico causa sintomas incômodos ou complicações. Suas manifestações típicas são a pirose e a regurgitação, no entanto sintomas extraesofágicos podem estar presentes, como tosse crônica, erosão dentária, dor torácica não cardíaca, asma e laringite. A prevalência dos sintomas da DRGE em pacientes diabéticos se aproxima de 41%, segundo estudo conduzido em New Jersey, Estados Unidos.⁽³⁾ Vários são os fatores responsáveis pelo estabelecimento da DRGE no paciente diabético, dentre os quais se destacam: redução da secreção salivar relacionada à neuropatia, lentificação do esvaziamento gástrico, retardo na depuração ácida causada pela redução da atividade motora do esôfago/estômago também relativa à neuropatia, aumento do limiar sensorial devido à agressão aos nervos sensoriais do esôfago, hipotonia do esfíncter esofágico inferior (EEI) causada pelo dano à sua musculatura lisa e regurgitação ácida gerada pela maior frequência de relaxamentos transitórios do EEI, sendo este último considerado o mais relevante mecanismo facilitador do refluxo.

A ferramenta primordial para o diagnóstico da DRGE é a história clínica. A anamnese deve identificar os sintomas característicos, sua frequência, intensidade, fatores desencadeantes e de alívio, padrão de evolução ao longo do tempo e impacto na qualidade de vida. O primeiro exame a ser realizado deve ser a endoscopia digestiva alta (EDA), capaz de revelar a presença de erosões, úlceras e eventuais complicações

como estenose péptica e esôfago de Barrett. Esofagite erosiva (EE) foi encontrada com mais frequência (66,7%) nos pacientes diabéticos com neuropatia quando comparados àqueles sem neuropatia (33,3%).⁽⁴⁾

A impedâncio-pHmetria representa o novo padrão ouro para o diagnóstico de DRGE, à medida que possibilita uma detecção mais apurada e melhor caracterização das naturezas física e química do refluxato, permitindo correlação mais precisa com sintomas. A ocorrência da DRGE foi inversamente relacionada ao controle glicêmico, e a melhora deste pode aliviar os sintomas associados à dismotilidade esofágica e refluxo. O manejo da doença do refluxo tem por objetivos abolir ou reduzir a frequência dos sintomas, cicatrizar as lesões da mucosa esofágica e prevenir o desenvolvimento de complicações. Vários fármacos podem ser utilizadas para seu tratamento, sendo a primeira escolha os inibidores de bomba de prótons (IBP) em dose plena, durante 6 a 12 semanas. Caso não se atinja o controle dos sintomas, a dose deve ser dobrada por mais 12 semanas e, na presença de sintomas atípicos, o tratamento deve ser prolongado. Pacientes também devem ser orientados a ingerir líquidos logo após tomar medicamentos, a fim de evitar esofagite induzida por pílulas.

Gastroparesia

Gastroparesia é uma síndrome clínica que se caracteriza pelo retardo no

esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica. Seus principais sintomas incluem plenitude pós-prandial, saciedade precoce, náusea, vômitos, dor e distensão abdominal. Possui múltiplas etiologias, podendo surgir como complicação pós-cirúrgica, principalmente em cirurgias bariátricas por *bypass* e funduplicaturas para tratamento da DRGE, em concomitância com a progressão de doenças neurológicas ou reumatológicas, a exemplo da doença de Parkinson, amiloidose e esclerodermia, como síndrome paraneoplásica, em consequência do mau controle glicêmico no *diabetes mellitus*, ou mesmo de causa idiopática (possivelmente ocorrendo após uma infecção viral). O termo “gastroparesia diabetorum” foi introduzido em 1958 por Kassandra,⁽⁵⁾ para designar o esvaziamento gástrico lentificado exibido pelos pacientes diabéticos e observado por meio de estudos baritados. Nos dias atuais, a prevalência da gastroparesia varia de acordo com os métodos diagnósticos empregados, no entanto pode ser encontrada em pelo menos 65% dos pacientes com DM1 e 30% nos portadores de DM2. Náusea e vômitos foram os sintomas mais reportados pelos pacientes, sendo referidos em 96% e 80%, respectivamente.^(6,7)

Além da importante redução na qualidade de vida de seus portadores, a gastroparesia diabética também se associa a prejuízos nutricionais. Em um grande estudo realizado, constatou-se que os

pacientes com gastroparesia consumiram somente 58% da ingesta calórica diária recomendada, e muitos desses indivíduos possuíam deficiências vitamínicas e minerais significativas.⁽⁸⁾

Fisiologia normal do esvaziamento gástrico

O processo de esvaziamento gástrico envolve diferentes segmentos anatômicos do estômago e do intestino delgado. O estômago proximal, composto pelo fundo e terço superior do corpo gástrico, atua como um reservatório para os alimentos. Após a ingestão de refeições, esta região sofre um reflexo mediado pelo nervo vago, chamado reflexo de acomodação, que amplia o volume gástrico com mínima alteração na pressão intraluminal. Em seguida, o alimento ingerido alcança o estômago distal, representado pelo antro gástrico, em conjunto com o piloro e região proximal do duodeno. É submetido então à trituração e mistura por contrações antrais de alta amplitude, responsáveis pela quebra do alimento em partículas de aproximadamente 2mm de diâmetro, para enfim iniciar o processo de esvaziamento gástrico. A velocidade de esvaziamento é influenciada pelo volume das refeições, teor calórico e osmolaridade.⁽⁹⁾ O piloro e a região proximal do duodeno também participam do processo de trituração e mistura dos alimentos, no entanto se opõem à transferência do conteúdo gástrico para o duodeno, atuando como fator inibidor do esvaziamento gástrico, uma

vez que apresentam resistência ao fluxo gastroduodenal. Quando o alimento atinge o intestino delgado, os hormônios reguladores de glicose são liberados. Glucagon e incretinas, como amilina e peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), retardam o esvaziamento gástrico, possibilitando a transferência do alimento em velocidade controlada, de modo a facilitar a digestão e regular a glicemia pós-prandial.

Patogenia da gastroparesia diabética

Várias alterações estruturais, químicas e funcionais são encontradas nos pacientes com gastroparesia diabética, sendo a mais conhecida delas a neuropatia autonômica. Outros fatores que podem atuar em sua patogênese incluem: expressão neuronal reduzida de óxido nítrico sintase (nNOS),⁽¹⁰⁾ fibrose da musculatura lisa, presença de macrófagos alterados, contendo infiltrados imunes, mudanças hormonais (p.ex., aumento dos níveis de glucagon) e depleção ou dismorfia das células intersticiais de Cajal. As células intersticiais de Cajal são células não neuronais responsáveis pela geração das ondas lentas rítmicas gástricas, além de atuarem na transmissão neuromuscular dos neurônios entéricos para a musculatura lisa gástrica.⁽¹¹⁾ A perda das células de Cajal é a anormalidade histológica mais comumente encontrada na gastroparesia diabética e está associada a disritmias de onda lenta (Figura 1).

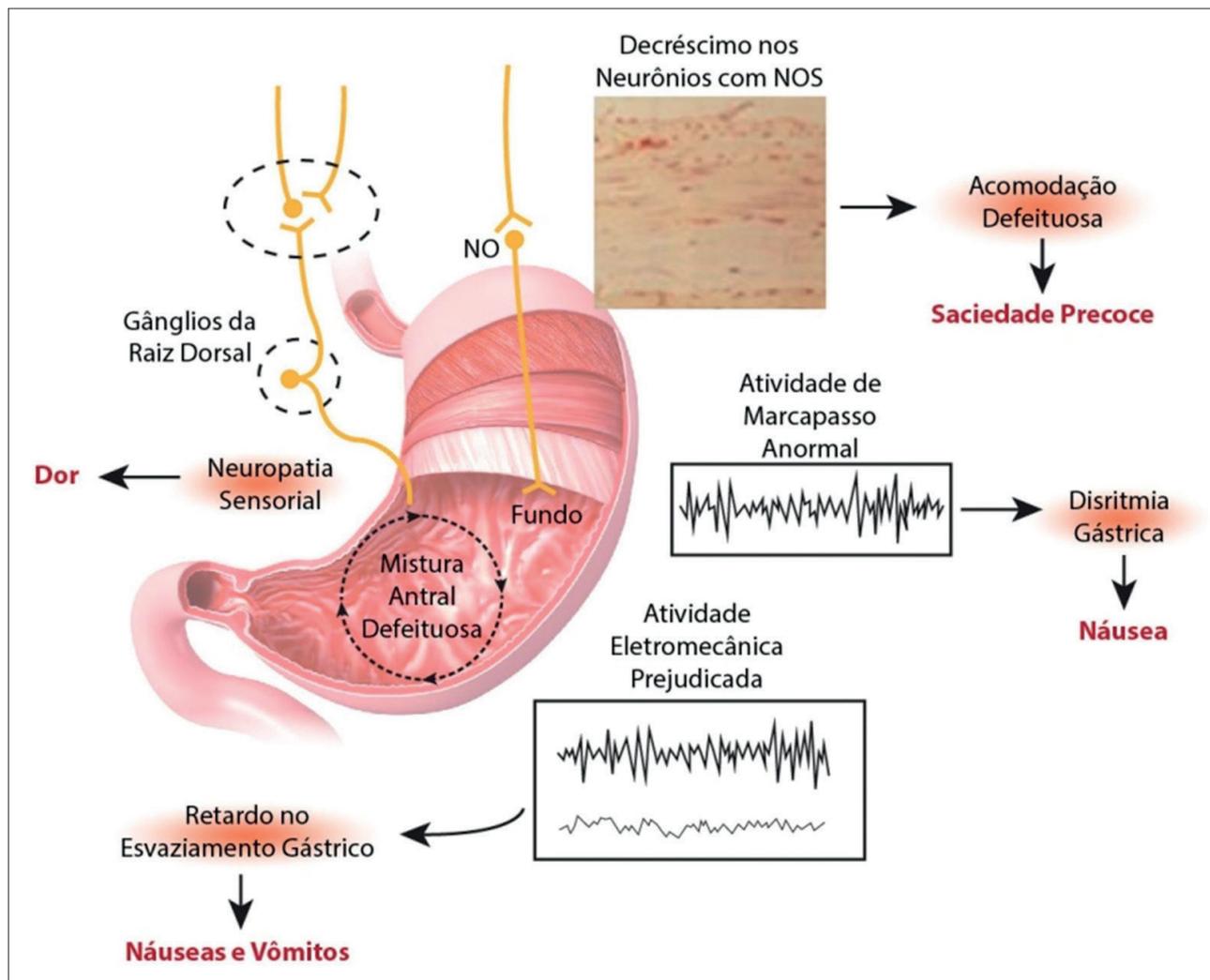


Figura 1

Alterações responsáveis pela patogênese da gastroparesia diabética e sintomas associados. Traduzido e adaptado da referência 12.

Elevação no nível de hemoglobina glicada, doença de longa data, com diagnóstico há mais de 10 anos e presença de complicações macro ou microvasculares são aceitos como fatores de risco para o estabelecimento da gastroparesia diabética. Além destes, retardo no esvaziamento gástrico pode ser causado ou exacerbado pelas

medicações empregadas na terapêutica do DM, incluindo análogos da amilina (p.ex., pramlintide) e GLP-1 (p.ex., exenatida e liraglutide). Transtornos psiquiátricos podem coexistir e devem ser investigados, pois são capazes de contribuir para os sintomas de gastroparesia. Estudo transversal revelou que os estados aumentados de

ansiedade, depressão e neuroticismo foram associados a aproximadamente o dobro da prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes diabéticos.⁽¹³⁾

Diagnóstico

Em consenso, a Associação Americana de Gastroenterologia recomenda uma avaliação inicial com minuciosa coleta da história clínica e exame físico detalhado, que deve buscar evidências da presença de neuropatia periférica e autonômica e de complicações micro ou macrovasculares do DM, embora a gastroparesia possa ocorrer na ausência destas. Prosseguindo na investigação, deve-se solicitar inicialmente exames laboratoriais, a saber: hemograma completo, função tireoidiana, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, breve painel metabólico, amilase e teste de gravidez, quando indicado. Na sequência, endoscopia digestiva alta deve ser realizada, a fim de afastar a possibilidade de obstrução mecânica. Na presença de dor abdominal intensa, uma ultrassonografia de abdome é recomendada, para descartar a hipótese de cólica biliar. O achado de restos alimentares mal digeridos no estômago ao exame endoscópico, após 12 horas de jejum, na ausência de obstrução piloroduodenal, é altamente sugestivo de gastroparesia.

O padrão ouro para o diagnóstico da gastroparesia é a cintilografia do esvaziamento gástrico utilizando coloide de ^{99m}Tc adicionado a uma refeição sólida controlada. Trata-se de método não invasivo, com

exposição à radiação ionizante, que permite documentar o processo de esvaziamento gástrico por meio da captura de imagens seriadas, em intervalos de 15 minutos num período de quatro horas após a ingestão do alimento marcado com radionuclídeo. Retenção de mais de 10% da refeição passadas as quatro horas é considerado anormal, selando o diagnóstico.^(14,15) Para a realização do exame, medicamentos capazes de alterar a motilidade gástrica, como opioides, anticolinérgicos e procinéticos, devem ser suspensos 72 horas antes.

Outros métodos diagnósticos vêm sendo desenvolvidos, como o teste respiratório para o esvaziamento gástrico e a Smart-Pill®, porém ainda se encontram indisponíveis no Brasil.

Tratamento

O adequado manejo da gastroparesia diabética engloba a correção de fatores de exacerbação, incluindo a otimização do controle glicêmico e dos eletrólitos, modificações dietéticas, emprego de fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico ou diminuem a náusea e os vômitos, psicoterapia e, nos casos de falha das medidas gerais e do tratamento clínico, abordagem endoscópica ou cirúrgica.

Abordagens gerais e dietéticas

Os cuidados gerais abrangem a manutenção de uma boa hidratação, correção dos distúrbios eletrolíticos, adequado controle

glicêmico e redução dos sintomas com a terapia farmacológica. Medicamentos como anti-hipertensivos (p.ex., bloqueadores do canal de cálcio ou clonidina), agentes anticolinérgicos (p.ex., antidepressivos) e agonistas do receptor do GLP-1 (p.ex., exenatida, liraglutide)⁽⁴⁶⁾ devem ser descontinuados e substituídos por outros fármacos com menor potencial de retardo no esvaziamento gástrico, sempre que possível.

As modificações dietéticas incluem o fracionamento das refeições, redução na ingestão de fibras não digeríveis e alimentos gordurosos, aumentar a ingestão de opções alimentares à base de líquido, pois a velocidade de esvaziamento gástrico para líquidos tende a ser preservada nos casos leves a moderados de gastroparesia. A manutenção da euglicemia é um dos pilares no manejo da gastroparesia diabética, já que a hiperglicemia retarda o esvaziamento gástrico, reduz o tônus do fundo gástrico, aumenta a sensibilidade gástrica à distensão, altera o ritmo das ondas lentas e provoca contrações pilóricas espásticas.

Terapia farmacológica

Devido a sua habilidade para acelerar o esvaziamento gástrico, os procinéticos são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento da gastroparesia diabética. Metoclopramida possui ação procinética ao atuar como antagonista dopaminérgico periférico (D2) e agonista serotoninérgico (5-HT4) e ação antiemética como antagonista dos receptores D2 centrais e 5-HT3. Pode

ser utilizada na dose de 10mg, 2 a 3 vezes ao dia, 30 minutos antes das refeições. No entanto, seu uso deve ser limitado a um período de até 12 semanas, devido aos importantes efeitos colaterais que apresenta. Devido a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, é capaz de causar proeminentes manifestações extrapiramidais, reações distônicas e discinesia tardia. Domperidona é um antagonista periférico do receptor D2 e apresenta efeitos procinéticos e antieméticos. Ao contrário da metoclopramida, a domperidona possui uma penetração limitada à barreira hematoencefálica, o que limita a ocorrência de paraefeitos associados ao sistema nervoso central. Porém exibe como temido efeito colateral o prolongamento do intervalo QT, podendo causar arritmias ventriculares.⁽⁴⁷⁾ As diretrizes atuais recomendam a realização de eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento com domperidona, e ECGs seriados, a cada 2 meses, durante o intervalo de 1 ano e a cada 6 meses após esse período. Deve ser utilizada na dose de 10mg, 3 vezes ao dia, 30 minutos antes das refeições. Caso a dose de domperidona seja aumentada ou medicamentos que apresentem interação medicamentosa com esta sejam introduzidos, ECG de controle devem ser realizados com mais frequência. Eritromicina é um medicamento da classe dos macrolídeos que, além do efeito antimicrobiano, atua como agonista dos receptores de motilina, gerando contrações gastroduodenais que potencializam o esvaziamento

gástrico.⁽¹⁸⁾ Pode ser administrada por via oral ou parenteral, na dose de 250mg, 3 vezes ao dia, devendo ser utilizada por no máximo 2 semanas. A eritromicina provoca efeitos colaterais gastrointestinais significativos, incluindo dor abdominal, náusea e vômitos, que podem limitar seu uso na gastroparesia diabética. Também é capaz de prolongar o intervalo QT, sendo razoável a monitoração com ECG seriados. O fármaco deve ser prescrito com intervalos, a fim de permitir o “upregulation” dos receptores de motilina. Benefícios procinéticos semelhantes são observados com o uso de azitromicina.⁽¹⁹⁾

Tratamentos endoscópicos e cirúrgicos

Injeções de toxina botulínica na região pilórica por via endoscópica vêm sendo propostas para o tratamento da gastroparesia. Esta neurotoxina inibe a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, causando paralisia do piloro e reduzindo assim suas contrações espasmódicas, provocando melhora dos sintomas, aceleração do esvaziamento gástrico que persiste por 3 a 6 meses, especialmente em mulheres e nos casos de gastroparesia idiopática. Também foi observado benefício em homens idosos com vômitos. No entanto, pequenos ensaios controlados não confirmaram o benefício da toxina botulínica *versus* placebo.^(20,21)

A estimulação elétrica gástrica de alta frequência e baixa energia tem como objetivo modular a transmissão aferente vagal,

reduzindo os sintomas de gastroparesia. Seu uso foi aprovado em 2000 pelo FDA, todavia os dispositivos não afetam o esvaziamento gástrico ou as ondas lentas, apesar de terem sido relacionados à redução dos sintomas e melhora do controle glicêmico e da qualidade de vida.⁽²²⁾ Outras tecnologias mais recentes neste campo incluem o uso de estimuladores gástricos em miniatura e sem fio, inseridos via endoscopia. Porém são necessários mais estudos para verificar a eficácia destes dispositivos em relação às demais técnicas.

Os tratamentos cirúrgicos raramente são realizados, sendo restritos aos casos de pacientes com sintomas gastroparéticos refratários a todas as outras medidas ou para implantação de cateteres para decompressão ou alimentação.

A escolha do suporte nutricional e sua via de administração depende da gravidade da doença. As indicações para nutrição enteral incluem: perda de 10% ou mais de peso não intencional, incapacidade para atingir o peso ideal com alimentação oral, repetidas internações por sintomas refratários, necessidade de sonda nasogástrica para alívio dos sintomas. A colocação de cateteres via endoscópica ou cirúrgica para decompressão ou alimentação jejunal é reservada para os casos severos. A jejunostomia mantém o aporte nutricional, alivia os sintomas e diminui a frequência das hospitalizações, devendo ser precedida por uma alimentação nasojejunal bem-sucedida.

Insuficiência exócrina do pâncreas

A insuficiência exócrina do pâncreas (IEP) é caracterizada pela deficiência das enzimas produzidas pela região acinar pancreática, resultando na incapacidade de executar o processo digestivo adequadamente. Essa inadequada digestão, especialmente de gorduras, ocorre progressivamente, iniciando-se como disfunção subclínica, que se torna evidente e bastante sintomática quando mais de 90% da função exócrina pancreática foi perdida, levando a um estado de desnutrição caracterizado por esteatorreia, perda de peso, déficits vitamínicos e minerais. Podem também integrar esse quadro sintomas dispépticos e flatulência. Inúmeras são as causas da IEP, incluindo: doenças do parênquima pancreático, que levam à perda do tecido pancreático exócrino, como pancreatite crônica, fibrose cística e pancreatite aguda extensa necrosante; condições neoplásicas, por meio da obstrução do ducto pancreático, tal qual adenocarcinoma de pâncreas, tumor mucinoso papilar intraductal, cistoadenoma mucinoso e tumores benignos; pós-ressecção pancreática, devido à redução da densidade de células acinares; diminuição dos níveis de colecistocinina causada pela atrofia das vilosidades duodenais vista na doença celíaca, que resulta em menor estímulo para a liberação das enzimas pancreáticas; inapropriada inativação das enzimas pancreáticas promovida pelos tumores neuroendócrinos gastrinoma e somatostinoma; doenças metabólicas sistêmicas, como *diabetes mellitus*,

que em sua pluralidade de sítios de acometimento danifica também o funcionamento pancreático por uma série de mecanismos, como se verá adiante.

Fisiologia pancreática normal

O pâncreas é uma glândula mista composta pela porção exócrina, responsável pela secreção de suco pancreático, e pela porção endócrina, que tem por sua vez a função de regular hormônios importantes para o metabolismo, como a insulina e o glucagon. Essas porções, além de estarem próximas anatomicamente, exercem uma interação morfológica e funcional entre elas, o eixo endócrino-exócrino do pâncreas. A função exócrina pancreática é realizada pelas células acinares, que sofrem estímulo pela colecistocinina e gastrina, e através do sistema nervoso parassimpático via acetilcolina. A insulina secretada pelas células das ilhotas de Langerhans tem efeito trófico sobre as células acinares, e sua diminuição ou resistência à sua ação pode levar à atrofia acinar e diminuição da produção enzimática (Figura 2).

Patogenia da IEP causada pelo DM

Fisiopatologicamente, o *diabetes mellitus* de longa data (tipos 1 e 2) pode predispor à insuficiência exócrina do pâncreas e, inversamente, a insuficiência exócrina pancreática de avançada progressão é capaz de levar ao *diabetes mellitus* (neste caso, classificado como tipo 3c).

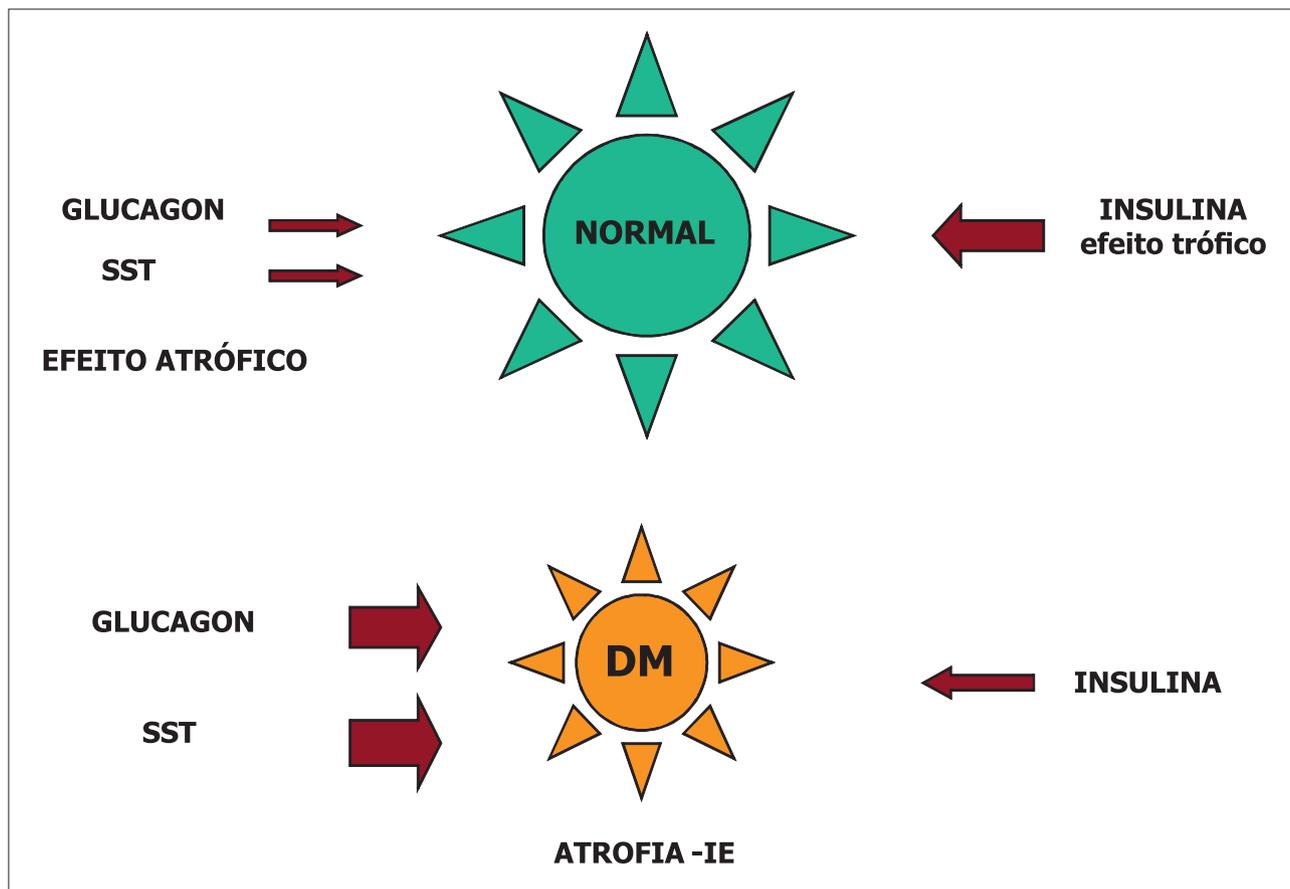


Figura 2

Efeitos da insulina

Existem vários mecanismos possíveis para explicar o desenvolvimento da insuficiência exócrina pancreática nos pacientes diabéticos, e acredita-se que a longa duração da doença, necessidade de altas doses de insulina para manutenção da euglicemia e desequilíbrio frequente no controle glicêmico estejam relacionados com a maior ocorrência e gravidade da IEP. Como já mencionado, a insulina exerce um fator trófico sobre as células acinares, e sua marcante falta no DM é considerada a principal condição atribuída

ao surgimento da IEP. Em contrapartida, a elevação dos hormônios contrarreguladores, glucagon e somatostatina, leva à atrofia do tecido pancreático.

Outros fatores, em associação, contribuem para a gênese da IEP, como a neuropatia autonômica característica do DM, que leva à diminuição dos reflexos entero-pancreáticos, a angiopatia diabética, responsável por lesões arteriais que reduzem o suprimento sanguíneo para o pâncreas, provocando fibrose e atrofia tissular e o

envolvimento do tecido exócrino na destruição autoimune das células das ilhotas.

Diagnóstico

A principal consequência clínica da IEP é a má digestão de gorduras, que se manifesta através de esteatorreia e provoca a má absorção de micronutrientes e vitaminas lipossolúveis. Vários métodos foram desenvolvidos para o diagnóstico da IEP, sendo divididos entre testes diretos e indiretos.

Os métodos diretos, representados pelo teste da secretina e colecistocinina, apresentam maior sensibilidade e especificidade, permitindo o diagnóstico mais precoce, quando a IEP ainda se encontra mais branda, em estágio inicial. São realizados por meio da análise do suco pancreático, mensurando a concentração hidroeletrólítica e enzimática do suco via aspirado duodenal, após estímulo hormonal adequado com secretina e/ou colecistocinina. Apesar de precisos, são pouco disponíveis, caros e desconfortáveis ao paciente, sendo realizados apenas em centros especializados. Os métodos indiretos são os mais comumente utilizados em nossa prática clínica, ainda que sejam menos sensíveis e efetuem o diagnóstico somente em estados mais avançados. O padrão ouro, o teste quantitativo da gordura fecal de 72 horas, consiste na administração de dieta padronizada contendo 100g de gordura e na posterior quantificação da perda de gordura nas fezes coletadas dos últimos 3 dias. É considerado positivo quando valor acima de

7g/dia de gordura nas fezes é encontrado, caracterizando a síndrome de má absorção.

Outro meio habitualmente utilizado é a dosagem da elastase tipo 1, enzima de origem exclusivamente pancreática que permanece estável durante sua passagem pelo trato gastrointestinal (TGI), podendo ser quantificada em uma única amostra de fezes. O valor normal é >200mg/g, e quanto mais baixo da referência, mais alta é a probabilidade de IEP.

Tratamento

As opções terapêuticas para a IEP incluem medidas dietéticas, reposição de enzimas pancreáticas e controle eficaz da doença de base.

Orientações dietéticas

Adequada orientação nutricional se faz necessária, objetivando uma dieta com satisfatória ingesta calórica e correção apropriada das deficiências vitamínicas e minerais. A dieta a ser seguida pelos pacientes com insuficiência exócrina pancreática não necessita de grandes restrições alimentares, mas deve ser bem balanceada, com 35kcal/kg/dia, 1 a 1,5g/kg/dia de proteínas e 30% de gorduras, rica em carboidratos, pobre em fibras, suficiente para a manutenção do status nutricional e considerando as necessidades particulares de cada indivíduo.⁽²³⁾

Os pacientes devem ser encorajados a consumir porções menores porém em maior frequência, a reduzir a ingesta alcoólica

devido ao efeito tóxico deste sobre o pâncreas e a cessar o tabagismo. O fumo é considerado fator de risco para câncer pancreático e pancreatite, estando ainda relacionado a uma maior probabilidade de redução da função exócrina pancreática.^(24,25) Como a ingestão de alimentos ricos em fibras parece inibir a atividade da lipase em mais de 50%, uma redução no consumo de fibras é considerada benéfica na IEP.⁽²⁶⁾

Reposição oral de lipase

A reposição oral de enzimas pancreáticas é o alicerce do tratamento da IEP, que tem por meta fornecer concentração enzimática suficiente para que, ao alcançar o duodeno simultaneamente ao alimento ingerido, possa otimizar a digestão deste e favorecer a absorção dos nutrientes.

Os extratos pancreáticos encontram-se comercialmente disponíveis sob a forma de pó, drágeas, cápsulas normais e cápsulas com minimicroesferas. A melhor forma de apresentação é a que contém minimicroesferas, pois são gastrorresistentes, impedindo a inativação das enzimas pela secreção ácida gástrica. Devem ser administradas junto às refeições, em quantidade necessária para compensar a secreção pancreática insuficiente, que em um indivíduo adulto considera-se em torno de 50.000 UI para as refeições principais e 25.000 UI para lanches.

Em caso de manutenção da má absorção, após garantir a adesão e tomada correta do suplemento enzimático, pode-se

dobrar a dose do mesmo. Caso a resposta inadequada à terapêutica persista, recomenda-se a adição de inibidor de bomba de próton, a fim de garantir a supressão ácida. Se a reposição enzimática permanece ineficaz, revisar o diagnóstico de IEP e considerar a hipótese de supercrescimento bacteriano de delgado se faz imprescindível (Figura 3).

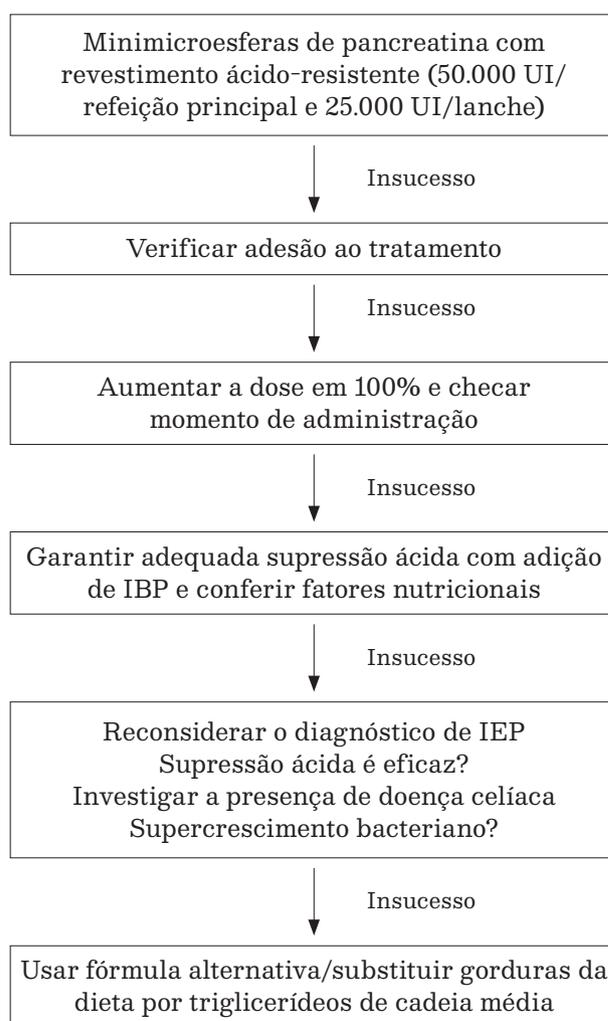


Figura 3

Manejo da terapia de reposição de enzimas pancreáticas. Traduzido e adaptado da referência 27.

Supercrescimento bacteriano do intestino delgado

O intestino delgado normalmente abriga um pequeno número de bactérias, comparativamente ao cólon, devido a sua peristalse. O supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SCBID) ocorre quando há um desequilíbrio na microbiota, aumentando a colonização do órgão por diferentes tipos de bactérias patogênicas que, ao habitá-lo, geram alterações metabólicas que resultam em má absorção e, assim, repercutem clinicamente como distensão abdominal, flatulência, diarreia, perda de peso e anemia.

A excessiva proliferação bacteriana causa danos diretos às células epiteliais intestinais e à borda em escova, prejudicando a absorção de proteínas, carboidratos e minerais. Desconjugação bacteriana de sais biliares pode causar a formação desajustada de micelas, ocasionando menor absorção de gorduras com esteatorreia e deficiência de vitaminas lipossolúveis. Absorção microbiana de nutrientes específicos reduz os níveis de vitamina B12 e carboidratos. A passagem dos sais biliares e carboidratos mal digeridos ao cólon causa diarreia com componente osmótico e secretório e aumento da flatulência. As causas mais comuns para o SCBID incluem: acloridria gástrica, como a induzida pelo uso crônico dos inibidores de bomba de prótons; pós-procedimentos cirúrgicos, tal qual ressecção da válvula ileocecal e síndrome da alça aferente após

gastrojejunostomia a Billroth II; alterações anatômicas, a exemplo dos divertículos congênitos de delgado; presença de fístula gastrocólica ou enterocólica devido a doença de Crohn ou neoplasia maligna e desordens da motilidade do intestino delgado, oriundas de vagotomia, esclerodermia, pseudo-obstrução intestinal crônica e enteropatia diabética.

Patogenia da enteropatia diabética

A patogenia da enteropatia diabética, à semelhança do acometimento de outros órgãos do TGI, é multifatorial e tem na neuropatia associada à hiperglicemia crônica seu embasamento elementar. A neuropatia autonômica é considerada a maior causa de disfunção da motilidade intestinal, pois as fibras nervosas danificadas pelo estresse oxidativo e inflamação causados pelo DM de longa data são responsáveis pelo retardo na peristalse. No entanto, outros fatores auxiliam no controle da motilidade intestinal, como hormônios enterais, células musculares lisas, células intersticiais de Cajal e microbiota intestinal, que podem estar alterados no DM, favorecendo a instalação da enteropatia diabética.

Dentre os hormônios entéricos, as incretinas (p.ex., GLP-1) coordenam a resposta intestinal à ingesta alimentar, mas também parecem desempenhar função protetora sobre os neurônios intestinais.^(28,29) Serotonina e somatostatina, liberadas diante de estímulos mecânicos e químicos, atuam como

neurotransmissores locais que estimulam a motilidade gastrointestinal, porém novas descobertas apontam para uma atuação conjunta como fator de crescimento para os neurônios entéricos.⁽³⁰⁾

Pesquisas recentes atribuíram importante papel ao microbioma alterado pelo DM na dismotilidade intestinal destes doentes, à medida que essa flora bacteriana modificada prejudicaria a liberação de neurotransmissores e hormônios, através da inflamação, do comprometimento da função e da permeabilidade das células da mucosa intestinal.⁽²⁸⁾ Além disso, também considerou-se o papel da renovação epitelial intestinal alterada na patogênese da enteropatia diabética, observada na mucosa intestinal de roedores diabéticos, revelando assim um rearranjo tissular local^(31,32) que também se associou a um trânsito intestinal alterado.⁽³³⁾

A estase intestinal gerada pela enteropatia diabética é responsável pela criação de um microambiente favorável à colonização e ao desenvolvimento de uma flora bacteriana modificada, levando ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado, condição clínica que acomete aproximadamente 14,8% a 40% dos pacientes com DM^(34,35) (Figura 4).

Diagnóstico

O padrão ouro para o diagnóstico de SCBID é a cultura do aspirado de secreção do jejuno proximal demonstrando a

presença de mais de 10^5 organismos/mL. Entretanto, é um método invasivo, caro e disponível apenas em centros de pesquisa. A cultura de jejuno foi largamente substituída por testes respiratórios com hidrogênio expirado, que possuem simples execução e apresentam sensibilidade de 60% a 90% e especificidade de 85%, quando comparados à cultura.⁽³⁷⁾ A medida do metano expirado, em associação ao hidrogênio, amplia o ganho diagnóstico em torno de 15%, pois há um grupo de indivíduos que apresenta microbiota metanogênica exclusiva. O resultado do teste respiratório é baseado na curva de hidrogênio/metano expirado após a ingestão de substrato contendo glicose, a qual é prontamente absorvida no intestino delgado e, portanto, em circunstâncias normais, não deve resultar em aumento de hidrogênio/metano na respiração. O teste respiratório de hidrogênio e metano é um método barato, amplamente disponível e não invasivo para o diagnóstico de SCBID.

Tratamento

Considerando que o mau controle glicêmico é fator de risco para todas as complicações diabéticas, a manutenção da glicemia em níveis preconizados pelo consenso da AGA representa a primeira linha de intervenção, que possibilita a prevenção da enteropatia diabética e, conseqüentemente, evita a instalação do SCBID.

O tratamento para o SCBID é realizado com a prescrição de antibióticos efetivos

contra microrganismos aeróbios e anaeróbios. Possui duração de 14 dias, por via de administração oral; os fármacos de escolha incluem: ciprofloxacino 500mg 2x/dia, norfloxacino 400mg 2x/dia, amoxicilina + clavulanato 875mg 2x/dia, metronidazol 400mg 3x/dia. A rifaximina 400mg 3x/dia é um antibiótico não absorvível que

parece ser efetivo e apresenta menos efeitos adversos que os demais antimicrobianos. Os pacientes que apresentam recorrência dos sintomas, terapia cíclica (p.ex., 1 a cada 4 semanas) podem demonstrar benefício a longo prazo. Antibioticoterapia contínua deve ser evitada, se possível, a fim de prevenir resistência bacteriana.

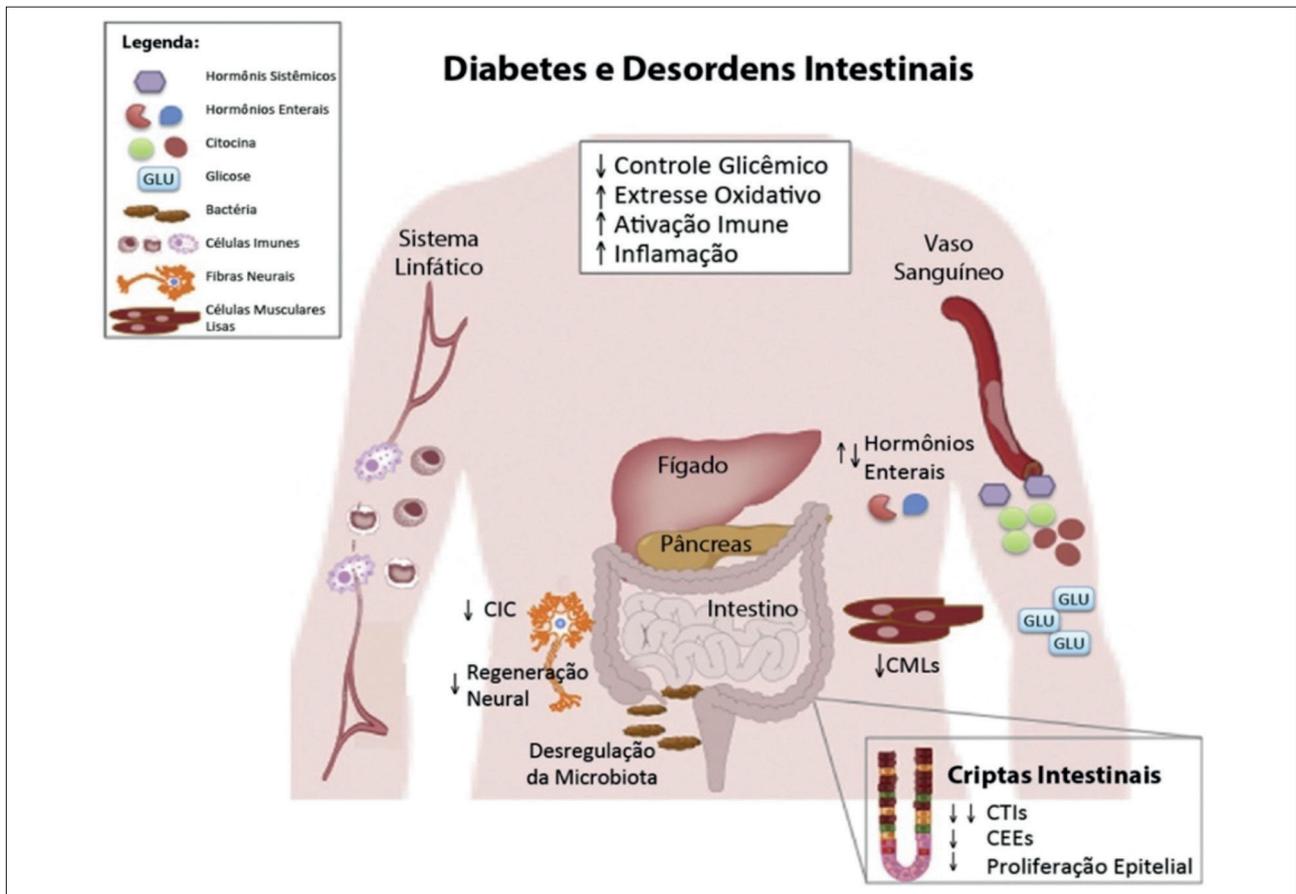


Figura 4

Fisiopatologia da enteropatia diabética. Descontrole glicêmico provoca aumento do estresse oxidativo e inflamação, ativando elementos celulares relacionados à imunidade. Em conjunto, células imunes, citocinas inflamatórias e espécies reativas do oxigênio agredem as fibras nervosas e neurônios entéricos, em particular as células intersticiais de Cajal (CIC), impedindo assim a regeneração neuronal. Alterações na microbiota também podem levar à inflamação da mucosa e, conseqüentemente, à redução na absorção de nutrientes. Traduzido e adaptado da referência 36.

Doença hepática gordurosa não alcoólica

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é condição clínica caracterizada pelo depósito de triglicerídeos no interior dos hepatócitos na ausência de ingestão alcoólica, distúrbios hereditários ou uso de medicação que favoreça seu desenvolvimento. DHGNA é considerada hoje a causa mais comum de doença hepática crônica no mundo, afetando aproximadamente 30% da população geral, e a previsão para os próximos anos é que este número aumente ainda mais, devido à epidemia global de obesidade.⁽³⁸⁾ Enquanto a maioria dos casos de DHGNA permanece assintomática, apresentando apenas esteatose hepática, cerca de 30% de seus portadores evoluem para esteato-hepatite não alcoólica,⁽³⁹⁾ um estado mais avançado da doença, com inflamação hepática crônica, que pode levar à fibrose, cirrose, insuficiência hepática e, por fim, ao carcinoma hepatocelular (CHC). O fígado é o sítio da gliconeogênese, produção e armazenamento de glicogênio, e da degradação de insulina. Dessa forma, o fígado tanto participa dos mecanismos fisiopatológicos do DM como sofre as consequências das alterações do metabolismo glicídico. Indivíduos com DHGNA e DM compartilham vários mecanismos fisiopatológicos, como aumento da resistência à insulina, de citocinas circulantes e do estresse oxidativo. Devido a essa semelhança na patogênese, o DM2 ocorre como complicação em muitos

casos de DHGNA e, inversamente, vários casos de DM2 são ainda mais agravados pela DHGNA.

Em um estudo ultrassonográfico, realizado por Targher e cols., a prevalência de DHGNA em pacientes diabéticos foi de 69,5%.⁽⁴⁰⁾

A maioria dos pacientes é assintomática, porém alguns podem apresentar sintomas inespecíficos, como mal-estar e dor no quadrante superior direito. A condição clínica da DHGNA varia desde elevação moderada das transaminases hepáticas à doença hepática grave com fibrose e degeneração nodular.

Patogenia

O desenvolvimento da DHGNA é complexo e multifatorial, sendo fortemente influenciado pela obesidade, síndrome metabólica e resistência insulínica. De acordo com a teoria dos múltiplos *hits*, a mais aceita atualmente, a resistência insulínica atuaria como condição inicial para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito (*first hit*), visto que favorece a lipogênese e inibe a lipólise, até mesmo no fígado, ampliando o aporte de ácidos graxos em excesso ao órgão. Em sequência, a ocorrência de eventos como o aumento do estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e endotoxemia crônica (*multi hits*) provoca a evolução da forma clínica de esteatose para esteato-hepatite. O fígado esteatótico

se tornaria vulnerável aos “*multiple hits*”, levando à lesão hepatocelular, inflamação e fibrose, que podem evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Diagnóstico

Para o diagnóstico de DHGNA, segundo o consenso da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (em inglês, AASLD), deve-se excluir as seguintes condições: história de ingestão alcoólica >20g/dia, causas nutricionais (p.ex., nutrição parenteral e rápida perda de peso), alterações metabólicas (desordens do armazenamento de glicogênio), hepatite crônica (especialmente a hepatite C, genótipo 3), outras causas de doença hepática crônica (p.ex., doenças autoimunes do fígado, doença de Wilson, hemocromatose) e doenças endócrinas, como síndrome do ovário policístico, hipopituitarismo e hipotireoidismo. Vários são os medicamentos (p.ex., glicocorticoides, estrogênio sintético, amiodarona, metotrexato e fármacos antirretrovirais) que podem contribuir para a esteatose hepática, e seu uso deve também ser pesquisado.

A biópsia hepática é considerada padrão ouro na identificação das diferentes formas de apresentação da doença. As limitações para o seu uso rotineiro incluem a alta prevalência da DHGNA em nossa população, erro de amostragem, morbidade e mortalidade relacionadas ao procedimento. Métodos não invasivos foram então desenvolvidos e vêm sendo utilizados na prática

diária com grande sucesso, em alternativa à biópsia hepática, ficando esta restrita a algumas situações, como dúvida diagnóstica ou para avaliação prognóstica.

O ultrassom representa o método mais prático e simples, sendo de fácil realização. No entanto, possui como desvantagens o fato de ser operador dependente e de detectar a esteatose apenas quando esta excede os 30%. Para esteatoses menos intensas (5% a 30%), a ressonância nuclear magnética possui maior sensibilidade.

A elastografia hepática transitória (EHT) avalia, através de vibrações controladas, à semelhança do ultrassom, a elasticidade do tecido hepático, fornecendo uma estimativa para o grau de fibrose. É método não invasivo, rápido, livre de radiação ionizante e bastante sensível, permitindo a detecção da esteatose em sua fase inicial (quando em torno de 5%).

Em relação aos testes séricos, estes podem ser classificados como diretos, relacionados à síntese e degradação da matriz extracelular (p.ex., colágenos, laminina, ácido hialurônico, metaloproteinases, citoqueratina-18 ou CK-18) e indiretos, representados por alterações bioquímicas de transaminases, gama-GT, plaquetas, albumina e pela presença de DM. A determinação sérica da CK-18, marcador que avalia a apoptose hepática, tem sido utilizada para detectar a presença de esteato-hepatite em pacientes com DHGNA, com uma sensibilidade de 78% e especificidade de 87%.^(41,42) A associação de testes bioquímicos com

exames de imagem constitui a melhor forma de avaliar o grau de fibrose hepática dos pacientes com DHGNA.

Tratamento

A terapêutica mais eficaz para a DHGNA consiste em tratar a condição hepática simultaneamente às comorbidades metabólicas associadas, como obesidade, dislipidemia, resistência insulínica e DM2.

Modificações no estilo de vida e redução do peso corporal

Alterações na dieta e estilo de vida, aliadas à prática de atividade física regular (200 minutos de atividade moderada por semana) e redução do peso corporal constituem pilares para o tratamento da DHGNA. Perda de peso equivalente a 3% a 5% se relaciona com a melhora da esteatose, enquanto perdas maiores, da ordem de 7% a 10%, beneficiam estados mais avançados, com melhora da inflamação e do grau de fibrose. Vários estudos têm demonstrado que a modificação do estilo de vida pode reduzir os níveis das aminotransferases e melhorar a esteatose, comprovada por ultrassom⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ ou ressonância magnética.⁽⁴⁶⁾

Terapia farmacológica

Agentes sensibilizadores de insulina: As duas principais classes empregadas no tratamento da DHGNA são as biguanidas (p.ex., metformina) e as tiazolidonas (p.ex., pioglitazona).

Metformina aumenta a sensibilidade à insulina através do decréscimo da gliconeogênese hepática e redução na produção de triglicerídeos. Duas metanálises recentes mostraram que, apesar da redução na resistência insulínica e nos níveis de aminotransferases, a terapia com metformina não demonstrou qualquer melhora na histologia hepática, não sendo mais recomendada para o tratamento dos pacientes com DHGNA.^(47,48)

Pioglitazona atua promovendo um aumento na sensibilidade hepática e periférica à insulina, além de elevar os níveis de adiponectinas circulantes. Metanálise atual comprovou a melhora na sensibilidade à insulina, nos níveis de aminotransferases, esteatose, inflamação e balonização dos hepatócitos após tratamento com pioglitazona⁽⁴⁹⁾ em pacientes com ou sem DM2, sendo, portanto, indicada para os casos de esteato-hepatite confirmados através de biópsia hepática.

Vitamina E: Por seu efeito antioxidante, a vitamina E vem sendo estudada como terapia para a DHGNA, que tem no estresse oxidativo seu mecanismo de lesão celular e fator de progressão da doença. Seu consumo, na dose de 800 UI/dia, resultou em melhora histológica, e por isso pode ser considerada medicação de primeira linha para o tratamento da esteato-hepatite em adultos não diabéticos. No entanto, a vitamina E não é recomendada para o tratamento de esteatose hepática não alcoólica (EHNA) em diabéticos, esteatose hepática não confirmada por biópsia, cirrose criptogênica ou devido a

EHNA, necessitando de mais estudos para sua recomendação nestas condições.⁽⁵⁰⁾

Incretinomiméticos: As incretinas são hormônios gastrointestinais liberados após ingestão alimentar e que aumentam a insulina lançada pelas células beta pancreáticas. Os incretinomiméticos são fármacos desenvolvidos para atuar à semelhança dos hormônios verdadeiros, e seu representante principal, os análogos do GLP-1, possuem um papel bem estabelecido no tratamento do DM2. Acredita-se que tais medicamentos possam emergir como novas opções no manejo da DHGNA, devido a sua similar patogênese com o DM2, porém ainda é prematuro indicá-las para o tratamento da doença hepática.

Ácido ursodesoxicólico e ômega 3: Não há, atualmente, nenhuma clara evidência para o uso de ômega 3 no tratamento específico da DHGNA; no entanto, estes parecem ter algum benefício no controle da hipertrigliceridemia.^(51,52)

Ácido ursodesoxicólico também não demonstrou nenhuma melhora histológica ou na redução das aminotransferases, não sendo, nos dias atuais, indicado para o tratamento da DHGNA.⁽⁵³⁾

Cirurgia bariátrica

A despeito da maior prevalência de esteatose e esteato-hepatite nos indivíduos elegíveis à cirurgia bariátrica, é precoce sua indicação como opção terapêutica específica para a DHGNA. A redução do peso

corporal não cirúrgica é comprovadamente efetiva na melhora de todas as variantes histológicas da doença hepática, incluindo a fibrose. Todavia, a manutenção da perda de peso é difícil de alcançar e, nos pacientes com IMC maior que 40kg/m² ou acima de 35kg/m² na presença de outras comorbidades associadas, a cirurgia bariátrica pode ser aventada, visando uma melhora global da saúde desses indivíduos.

Metanálise realizada em 2015 evidenciou que a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentou melhora ou resolução completa dos achados histopatológicos da esteatose, inflamação e balonização.⁽⁵⁴⁾

A cirurgia bariátrica pode auxiliar no tratamento da DHGNA no obeso grave, contudo sua indicação deve ser criteriosa.

Hepatopatia glicogênica

A hepatopatia glicogênica (HG) pode ser definida como condição responsável pelo acúmulo de glicogênio no interior dos hepatócitos, levando à hepatomegalia e elevação das transaminases. É eventualmente vista em pacientes portadores de DM1 de longa data, mal controlado e em uso irregular de insulina. Foi primeiramente descrita em 1930, como componente da síndrome de Mauriac, observada em crianças diabéticas do tipo 1 que apresentavam retardo no crescimento, caracteres cushingoides, hipercolesterolemia, baixa estatura, atraso na maturidade sexual, e que possuíam em comum uma labilidade no controle glicêmico.⁽⁵⁵⁾

Atualmente, se reconhece que o depósito de glicogênio nos hepatócitos possa ocorrer independentemente das outras características da síndrome.

Sua fisiopatogenia envolve o descontrole da glicemia, que possibilita a entrada excessiva de glicose nos hepatócitos, haja vista que no fígado, contrariamente aos demais órgãos, a passagem de glicose para o interior das células ocorre por difusão passiva e independe da presença de insulina. Quando a insulina se encontra disponível na corrente sanguínea, oriunda do tratamento da doença de base, o DM1 na grande maioria dos casos, esta ativa a glicogênio sintase, enzima responsável pela conversão da glicose em glicogênio no interior dos hepatócitos, levando ao acúmulo deste no citoplasma das células hepáticas.

Geralmente, se manifesta com dor abdominal, náusea, vômitos e alterações laboratoriais de função hepática.

É condição subdiagnosticada, comumente confundida com a DHGNA devido à semelhança dos achados ultrassonográficos, e a diferenciação das duas doenças se torna possível com ressonância nuclear magnética ou biópsia hepática.⁽⁵⁶⁾ O grande marco da hepatopatia glicogênica é sua

reversibilidade diante da otimização da insulinoterapia. Diferentemente da esteatose, a sobrecarga de glicogênio não costuma ocasionar a fibrose do tecido hepático.⁽⁵⁷⁾ Assim, melhorar o controle glicêmico é o suporte principal da terapia para a hepatopatia glicogênica, e a eficaz reabilitação diante do manejo adequado do DM1 é vista dentro de 4 semanas nestes pacientes.^(58,59)

Conclusão

Diante da crescente prevalência do *diabetes mellitus* é essencial que os gastroenterologistas se mantenham atentos para o diagnóstico e manejo dos sintomas gastrointestinais associados à doença. Reconhecimento precoce das complicações e terapêutica eficaz são benéficos não apenas para reduzir a progressão da doença, mas também contribuem para o ganho em qualidade de vida e bem-estar desses pacientes. Novos estudos para elucidar a complexa fisiopatologia das alterações do trato gastrointestinal causadas pelo DM se fazem necessários, pois, embora nossas terapias atuais sejam úteis na atenuação dos sintomas, um vasto campo relacionado à neuromodulação, regulação humoral e regeneração neuronal se mostra ainda inexplorado, desconhecido e muito promissor.

REFERÊNCIAS

1. Saeedi P et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.
2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-7, ISBN: 978-65-5941-622-6.

3. Lin J, Liu G, Duan Z. The mechanism of esophagus dysmotility in diabetes and research progress of relating treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug;15(8):919-927.
4. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:274-278.
5. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med.* 1958 Apr; 48(4):797-812.
6. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, et al. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2015;149:330-9.
7. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev.* 2019 Oct 1;40(5):1318-1352.
8. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011;141:486-98.
9. Camilleri M. Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology.* 2006;131:640-58.
10. Takahashi T, Nakamura K, Itoh H, Sima A, Owyang C. Impaired expression of nitric oxide synthase in the gastricmyenteric plexus of spontaneously diabetic rats. *Gastroenterology.* 1997;113:1535-44.
11. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, et al. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2008;135:2055-64.
12. Lee AA, Hasler WL. Diabetes and the Stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017 Dec; 15(4):441-459.
13. Talley SJ, Bytzer P, Hammer J, Young L, Jones M, Horowitz M. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1033-8.
14. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:753-63.
15. Sachdeva P, Malhotra N, Pathikonda M, Khayyam U, Fisher RS, Maurer AH, et al. Gastric emptying of solids and liquids for evaluation for gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1138-46.
16. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6:19-28.
17. Noord C, Dieleman JP, Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom IC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death. *Drug Saf.* 2010;11:1003-14.
18. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:259-63.
19. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother.* 2013;47:411-5.
20. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, Bisschops R, Sifrim D, Verbeke K, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1251-8.
21. Friedenbergl FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:416-23.
22. Lacy BE. Neuroenteric stimulation for gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13:409-17.
23. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic brosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832-839.
24. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261.
25. Law R, Parsi M, Lopez R, Zuccaro G, Stevens T. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatolgy* 2010; 10: 54-59.

26. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014; 29:295-311.
27. Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, Negreanu L, Mateescu B, Gheorghe L, Ciocirlan M, Cijevschi C, Constantinescu G, Dima S, Diculescu M. (2015) Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastrointest Liver Dis.* Mar;24(1):117-23.
28. Holst JJ et al. (2011) Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr. Med.Res.Opin.* 27, 547-558.
29. Latorre R et al. (2016) Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-out communication. *Neurogastroenterol. Motil.* 28, 620-630.
30. Mawe GM and Hoffman JM (2013). Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 473-486.
31. Vaarala O et al. (2008) The “perfect storm” for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 57, 2555-2562.
32. Domenech A et al. (2011) Morphofunctional changes underlying intestinal dysmotility in diabetic RIP-I/hIFN β transgenic mice. *Int. J.Exp.Pathol.* 92, 400-412.
33. Itoh H et al. (2004) Regeneration of injured intestinal mucosais impaired in hepatocyte growth factor activator-deficient mice. *Gastroenterology* 127, 1423-1435.
34. Wang CL et al. (2013) In vivo characterization of intestinal effects of endomorphin-1 and endomorphin-2 in type 1 diabetic mice. *Eur. J.Pharmacol.* 698, 499-504.
- 35- Rana S, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Morya RK, Sharma G. Malabsorption, orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetic patients: a connection. *Indian J Clin Biochem* 2017;32(1):84-89.
36. D'Addio F, Fiorina P. Type 1 Diabetes and Dysfunctional Intestinal Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2016 Jul;27(7):493-503.
37. Adamska A, Nowak M, Pilacinski S, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in adult patients with type 1 diabetes: its prevalence and relationship with metabolic control and the presence of chronic complications of the disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(9):628-34.
38. McQuaid, Kenneth R. Chapter 15 – Gastrointestinal Disorders In: Michael W. Rabow, Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis, *Current - Medical Diagnosis e Treatment*, 57^a edição, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2018.
39. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):793-801.
40. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;18(9):599-612.
41. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1741-1747.
42. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Metaanalysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 617-649.
43. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007; 46: 582-589.
44. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A, Choudhuri G. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 191-198.

45. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-419.
46. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-1066.
47. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, Ash S, Ali A, Osland EJ, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE, Galloway GJ. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 937-945.
48. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57-64.
49. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Aug;17(8):484-495.
50. Caussy C, Aubin A, Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Curr Diab Rep.* 2021 Mar 19;21(5):15.
51. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM and Sanyal, A.J. (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67: 328-357.
52. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology* 2014;60:1211-1221.
53. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M; EPE-A Study Group. No significant effects of ethyleicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147:377-384.
54. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
55. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015;25:2280-2289.
56. Mauriac P. Gros ventre, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz Hebd Med Bordeaux.* 1930; 26:402-410.
57. Murata F, Horie I, Ando T, et al. A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI. *Endocr J.* 2012; 59:669-676.
58. Saxena P, Turner I, McIndoe R. Education and Imaging. Hepatobiliary and pancreatic: Glycogenic hepatopathy: a reversible condition. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 646.
59. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, Ozturk Y, Buyukgebiz A. Hepatic glycogenesis: a rare cause of hepatomegaly in Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 325-328.

Abordagem clínica nas lombalgias: uma revisão narrativa

Clinical approach in low back pain: a narrative review

Mirhelen Mendes de Abreu, M.D., Ph.D.

Professora de Reumatologia – UFRJ
Mestre e Doutora pela UNIFESP
Pós-doutorado em Reumatologia pela Universidade de Harvard
Pesquisadora Visitante do Departamento de Reumatologia do Brigham and Women's Hospital. Escola de Medicina da Universidade de Harvard

Correspondência

Mirhelen Mendes de Abreu
Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Laboratório MAPeAr (Métodos e Análises para Pesquisas em Agravos Reumatológicos)
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255/7º andar
Rio de Janeiro - RJ CEP: 21941-617
E-mail: mirhelen@hucff.ufrj.br

RESUMO

Lombalgia abrange um espectro de diferentes tipos de dor (nociceptiva, neuropática e nociplásica, ou inespecífica) que frequentemente se sobrepõem. Os elementos que compõem a coluna lombar (tecido mole, vértebras, e articulações sacroilíacas, discos intervertebrais e estruturas neurovasculares) são propensos a diferentes estressores que podem atuar de modo concomitante. O desafio na prática clínica está relacionado aos inúmeros fatores etiológicos associados e à baixa especificidade dos métodos de diagnósticos. A prevenção da lombalgia é reconhecida como um desafio fundamental em populações de alto risco para ajudar a combater os elevados custos dos cuidados de saúde relacionados à terapia e reabilitação. Em grande medida, a terapia depende da classificação da dor e geralmente começa com o autocuidado e a farmacoterapia em combinação com métodos não farmacológicos e métodos farmacológicos. Embora globalmente reconhecida como um importante desafio de saúde e por seu impacto socioeconômico com um aumento esperado na prevalência, a lombalgia continua a requerer melhoria nos aspectos diagnósticos e terapêuticos. Pesquisas futuras sobre a lombalgia devem se concentrar em melhorar a precisão e a objetividade das avaliações diagnósticas e desenvolver algoritmos de tratamento que considerem fatores biológicos, psicológicos e sociais de modo integrado. Este artigo de revisão narrativa aborda a síndrome de lombalgia sob a perspectiva da sua interação dinâmica entre fatores sociais, fatores psicológicos e biológicos que podem predispor a lesões ou delas resultar, e que devem ser considerados ao elaborar planos de tratamento interdisciplinares.

Palavras-chave: dor lombar; lombalgia; raciocínio clínico; evidências; medicina personalizada

ABSTRACT

Low back pain covers a spectrum of different types of pain (nociceptive, neuropathic and nocyclase, or nonspecific) that often overlap. The elements that make up the lumbar spine (soft tissue, vertebrae, and sacroiliac joints, intervertebral discs, and neurovascular structures) are prone to different stressors that can act concomitantly. The challenge in clinical practice is related to the numerous associated etiological factors and the low specificity of diagnostic methods. Prevention of low back pain is recognized as a key challenge in high-risk populations to help combat the high health care costs related to therapy and rehabilitation. To a large extent, therapy depends on the classification of pain and usually begins with self-care and pharmacotherapy in combination with non-pharmacological and pharmacological methods. Although globally recognized as an important health challenge and for its socioeconomic impact with an expected increase in prevalence, low back pain continues to require improvement in diagnostic and therapeutic aspects. Future research on low back pain should focus on improving the accuracy and objectivity of diagnostic assessments and developing treatment algorithms that consider biological, psychological, and social factors in an integrated manner. This narrative review article approaches low back pain syndrome from the perspective of its dynamic interaction between social, psychological and biological factors that may predispose to injuries or result from them, and that should be considered when developing interdisciplinary treatment plans.

Keywords: low back pain; lumbago; clinical approach; evidence; personalised medicine

INTRODUÇÃO

Lombalgia abrange um espectro de diferentes tipos de dor, incluindo dor nociceptiva, dor neuropática (radicular) que percorre as pernas e, em alguns casos, dor nociplásica, que é causada pela amplificação da dor no sistema nervoso central (SNC), muitas vezes se inserindo sob o guarda-chuva de lombalgia inespecífica.⁽¹⁾ Frequentemente, esses subtipos de dor se sobrepõem. Por exemplo, um paciente com hérnia de disco que tem dor nas costas pode ter dor radicular e sintomas difusos fora dos padrões de referência patoanatômica. A região lombar é anatomicamente definida como extensão da 12^a costela à crista ilíaca, e embora a dor lombar muitas vezes coexista e seja confundida com a dor na nádega, a região das nádegas é anatomicamente distinta e compreende uma região da crista ilíaca até as pregas glúteas.

A maioria das pessoas tem pelo menos um episódio de lombalgia em sua vida. Esta condição é geralmente autolimitada, mas muitas vezes se torna crônica.⁽¹⁾

A cronificação da lombalgia é um desafio na prática clínica e se constitui um problema de saúde pública, tendo em vista o seu impacto na produtividade do indivíduo e os prejuízos laborais. Lombalgia é uma consequência de interações complexas, abrangendo fatores biológicos, psicológicos e sociais. É importante entender que a dor é distinta da nocicepção, e inclui não apenas uma fibra delta e ativação da fibra C, mas também fatores emocionais que são

dependentes do contexto, de elementos cognitivos e comportamentais. Esta distinção explica em parte a fraca correlação com a patologia e os sintomas, e o porquê de as intervenções que não têm efeito sobre processos degenerativos (p. ex., terapias psicológicas ou acupuntura) podem ter efeitos profundos sobre a dor e qualidade de vida, enquanto intervenções que abordam patologia (p. ex., cirurgia) algumas vezes não fornecem benefício.^(1,2)

Esta noção foi eloquentemente descrita por Melzack e Casey⁽³⁾ em sua classificação histórica da dor em: sensorial-discriminativo, afetivo-motivacional e cognitivo-componentes avaliativos. Constitui a base para uma abordagem multimodal de medicina de precisão para a lombalgia, e é uma base para o modelo biopsicossocial.

Nesta revisão, fornecemos uma breve visão geral sobre epidemiologia e as causas e fatores de risco que contribuem para a patogênese da lombalgia. Na sequência, apresentamos os aspectos clínicos e raciocínio diagnóstico e as diferentes opções terapêuticas, com enfoque para as estratégias não medicamentosas e medicamentosas. Optamos por não abordar intervenções cirúrgicas neste material.

EPIDEMIOLOGIA

Um estudo realizado em 195 países que avaliou a incidência, prevalência e anos vividos com incapacidade para 354 condições médicas descobriu que a lombalgia é a

principal causa de perda de produtividade mundial, medida em anos, e a principal causa de anos vividos com incapacidade em 126 países. Uma revisão sistemática de 165 estudos de 54 países estimou a prevalência pontual de lombalgia a ser de 11,9% (DP 2) e prevalência de 1 mês a ser 23,3% (DP 2,9), e ser mais comum em mulheres de meia-idade do que em mulheres mais idosas (ou seja, 40-80 anos). Os autores também descobriram que a incidência de dor lombar é menor em economias de baixa e média renda do que em economias de alta renda. Em 2019, uma revisão sistemática de 13 estudos da América do Norte, norte da Europa e Israel relatou que a prevalência variou entre 1,4% e 20,0%, e com incidência anual variando entre 0,024% e 7%, sendo o mais alto nos EUA.⁽⁴⁾

Uma revisão sistemática e metanálise da prevalência de lombalgia em países de baixa renda, média-baixa e média-alta na África mostrou uma prevalência de 47%.⁽⁵⁾ A prevalência de lombalgia aumenta com a idade, com taxas de 1% a 6% em crianças com idade de 7 a 10 anos, 18% em adolescentes e um pico de prevalência variando de 28% a 42% em pessoas entre 40 e 69 anos.

A dor nociplásica é a mais nova categoria de dor, tendo como patologia primária a sensibilização central. Quando experimentada na região lombar, esta dor é muitas vezes referida como dor lombar inespecífica, embora este termo seja frequentemente mal aplicado a indivíduos em que a causa é desconhecida ou ambígua. A

dor nociplásica também pode acompanhar dor mecânica e neuropática.

CARGA SOCIOECONÔMICA

Estima-se que a carga econômica da dor lombar seja de cerca de £ 2,8 bilhões no Reino Unido e mais de AU\$ 4,8 bilhões na Austrália por ano. Nos EUA, estima-se que as despesas anuais com pacientes com dor lombar excedam US\$ 100 bilhões. Uma análise retrospectiva de quase 2,5 milhões de pacientes dos EUA com dor lombar recém-diagnosticada ou dor nos membros inferiores entre 2008 e 2015 revelou que 98,8% das coortes não se submeteram a cirurgia no ano seguinte ao diagnóstico.

Aproximadamente 2/3 dos custos econômicos da dor lombar decorrem de custos indiretos (p. ex., perda de produtividade).⁽⁴⁾ Mutubuki e colegas constataram que sexo feminino, tenra idade, múltiplas causas, má qualidade de vida e alta incapacidade (ou seja, comprometimento funcional) foram preditivos de altos custos sociais (p. ex., cuidados de saúde ou diminuição da produtividade) entre pacientes com dor lombar crônica.⁽⁵⁾

Gastos com o presenteísmo (ou seja, presentes no trabalho com desempenho abaixo do ideal) foram superiores aos custos médicos diretos. A natureza da lombalgia também pode resultar em custos menos quantificáveis como dificuldades em fazer tarefas domésticas, de se cuidar, engajar-se em atividades recreativas, depressão e ansiedade.^(4,5)

Carregaro et al. analisaram a carga social imposta pela lombalgia, sob a perspectiva da produtividade, uso de recursos e custos. Os autores evidenciaram que as despesas totais com saúde foram estimadas em aproximadamente US\$ 460 milhões nos 5 anos do período investigado (2012-2016). O número de internações por lombalgia neste período foi de 118.705. Os indivíduos entre 39 a 48 e 49 a 58 anos de idade apresentaram o maior número de dias de internação em cada ano.⁽⁶⁾

PATOGÊNESE

Causas multifatoriais e fatores de risco contribuem para a patogênese da dor lombar, e esta seção fornece uma visão geral.⁽⁴⁻⁶⁾

Degeneração do disco

Em uma revisão sistemática, Battié e seus colegas descobriram inconsistências ao definir o termo doença degenerativa do disco e identificação de discos dolorosos, o que cria confusão na literatura e algoritmos de tratamento divergentes.⁽⁷⁾

As estruturas que constituem a lombalgia incluem músculos, fásia, ligamentos, tendões, articulações facetárias, elementos neurovasculares, vértebras e discos intervertebrais, todos suscetíveis a estressores bioquímicos, degenerativos e traumáticos. Os discos, que são de 70% a 80% aquosos, são compostos por um anel fibroso externo e núcleo pulposo interno. Os discos intervertebrais absorvem o choque, preservam

os movimentos da coluna vertebral e distribuem as forças de torção no eixo axial. Durante a cicatrização, a neovascularização ocorre e os nervos sensoriais minúsculos podem penetrar no anel e núcleo pulposo rompido, levando à sensibilização mecânica e química. Embora a ressonância magnética seja considerada um método altamente sensível para detectar patologia do disco, uma revisão sistemática encontrou evidências conflitantes, sugerindo que as alterações apontadas pela imagem possam não ser a causa real da dor lombar.

Dor radicular⁽⁴⁻⁶⁾

Dor lombar que se estende para a perna, geralmente abaixo do joelho (dor radicular), pode resultar da compressão mecânica do nervo e irritação química de vários mediadores inflamatórios que extravazam dos discos degenerados. Ao contrário da dor referida nas articulações, músculos e discos, a dor normalmente irradia em um dermatomo definido. Hérnia de núcleo pulposo é a causa mais comum de dor radicular antes dos 60 anos. Após essa idade, a estenose espinhal é a principal causa.

Estenose espinhal é mais comum no nível L4-L5 e pode resultar da hipertrofia da articulação facetária e ligamento flavo, pedículos congenitamente curtos e espondilolistese. Estenose da coluna vertebral pode causar compressão mecânica crônica, resultando em lesão axonal ou isquemia da raiz nervosa. Ressalte-se, no entanto,

que ambas as hérnias, do núcleo pulposo e estenose espinhal, são diagnósticos radiológicos, e nem todas as pessoas com estenose e hérnias têm dor.⁽⁴⁻⁶⁾

Do ponto de vista radiológico, estenose lombar refere-se ao canal espinhal antero-posterior com diâmetro <10mm, enquanto estenose foraminal refere-se a um diâmetro neuroforaminal <3mm. Uma hérnia de disco é diagnosticada quando o núcleo pulposo estende-se para além dos limites normais de fibrose do anel, mas envolve menos de 25% de circunferência.⁽⁴⁻⁶⁾ A estenose espinhal muitas vezes coexiste com outras condições (p. ex., articulações facetadas hipertrofiadas causando estreitamento foraminal), incluindo hérnia de disco, a qual, em um estudo, foi relatada uma taxa de coprevalência de 23%. Como a maioria das hérnias de disco são substancialmente degeneradas e as causas da estenose espinhal também podem causar dor axial, a maioria, mas não todos, dos casos de dor radicular lombar apresenta concomitante dor nas costas.

Artropatia facetária

Articulações facetárias (ou seja, articulações zigoapofisárias) que conectam vértebras adjacentes sempre desempenham um papel na limitação dos movimentos da coluna vertebral, mas seu papel no suporte de carga torna-se proeminente à medida que os discos envelhecem e degeneram.⁽⁴⁻⁶⁾

Estas articulações são também propensas a alterações degenerativas, mais

comumente a osteoartrite. A dor articular referida da faceta lombar tem apresentação variável; níveis lombares superiores estão associados a dor não dermatomal projetando-se para o quadril e flanco, e aspectos laterais da parte superior da coxa, contrastando com a dor sentida nos aspectos laterais ou posteriores da coxa observada com os níveis mais baixos. As articulações zigoapofisárias L4-L5 e L5-S1, geralmente as mais afetadas, podem às vezes produzir sintomas pseudoradiculares que se estendem pela parte inferior da perna.⁽⁴⁻⁶⁾

Dor miofascial

Músculos, fáscia e ligamentos também podem ser geradores de dor. Músculos que podem potencialmente contribuir para dor lombar incluem na parte intrínseca profunda o multífido ou rotatores e o longuíssimo; mais superficialmente, o espinhal e o ileocostal, coletivamente referidos como músculos eretores da coluna vertebral. Os músculos das costas são parte integrante da rigidez normal e função da coluna vertebral e dor lombar crônica.⁽⁴⁻⁶⁾

A patologia muscular representa uma fonte subestimada de dor lombar, muitas vezes diagnosticada erroneamente como inespecífica, e frequentemente surge como consequente a outra patologia primária. A dor miofascial pode resultar de uso excessivo, lesões agudas por estiramento e espasmo muscular difuso ou localizado (p. ex., pontos de gatilho).

Dor nas articulações sacroilíacas

A articulação sacroilíaca consiste em uma extensa rede de ligamentos tanto dorsalmente quanto ventralmente, e uma cápsula articular no terço inferior anterior da junção sacroilíaca.⁽⁴⁻⁶⁾ Embora dor na articulação sacroilíaca seja mais frequentemente presente nas nádegas, mais de 2/3 dos indivíduos terão lombalgia. Em aproximadamente 50% dos casos a dor irradia para a perna, às vezes abaixo do joelho. Ambos os ligamentos e cápsulas fibrosas estão imbuídos de nociceptores e ambos poderiam ser uma fonte de dor. A patologia intra-articular é mais comum em pessoas mais idosas, enquanto indivíduos mais jovens com sensibilidade proeminente e causas traumáticas possuem maior probabilidade de ter patologia extra-articular.

Espondiloartropatias

Espondiloartropatia refere-se a um grupo de doenças reumáticas que incluem espondilite anquilosante (AS) e artrite psoriásica (PsA), dentre outras.⁽⁴⁻⁶⁾ Essas condições sistêmicas tipicamente incluem múltiplas articulações, com espondilite anquilosante e espondiloartrite axial, que afetam preferencialmente a coluna lombar baixa. Além da faceta e artrite da articulação sacroilíaca, outras manifestações da coluna vertebral incluem entesite e autofusão. A prevalência de espondiloartropatias varia de 0,2% a 0,5% para espondilite anquilosante a 0,05% a 0,25% para artrite axial enteropática.

Dor nociplásica

O termo “dor lombar inespecífica” é ambíguo. Semanticamente, o termo refere-se à dor lombar em que um gerador de dor específico, ou geradores, não tenham sido identificados – não que um não exista.⁽⁴⁻⁶⁾ Historicamente, tem sido escrito que cerca de 90% dos casos de lombalgia não foram associados a uma causa clara, embora quase todos os estudos utilizados para esta prevalência não tenham envolvido o uso de ferramentas avançadas de diagnóstico (p. ex., testes eletrodiagnósticos). Muitos casos foram atribuídos à patologia miofascial, presente numa elevada proporção de doentes, independentemente de haver uma causa primária. Nos últimos cinco anos, o termo dor nociplásica tem sido introduzido, em que anormalidades objetivas podem ou não estar presentes, mas em que o principal mecanismo é a sensibilização do sistema nervoso. Como a dor neuropática e a dor nociceptiva podem coexistir, dor nociplásica pode estar presente em casos de dor nociceptiva ou dor lombar neuropática.

ALTERAÇÕES NO CÉREBRO

Mudanças estruturais e funcionais no cérebro têm gerado interesse, pois podem servir como biomarcadores ligando alterações anatômicas com dor.⁽⁷⁾ Estudos têm identificado alterações comuns e específicas da doença em regiões da substância cinzenta em pacientes com doença crônica lombar, indicando que a dor crônica está

associada à reorganização estrutural. Alterações funcionais, como alterações no fluxo sanguíneo e metabolismo, também foram descritas. Um estudo em pacientes com lombalgia crônica mostrou que alterações anatômicas deletérias e alterações funcionais podem ser revertidas com o tratamento.

FATORES COMPORTAMENTAIS

Em consonância com a revisão da Associação Internacional para Estudo da Definição de Dor, lombalgia representa não apenas a consciência sensorial dos danos corporais, mas também uma experiência emocional que pode ser influenciada por outras emoções (p. ex., medo, tristeza e ansiedade)⁸. Psicologicamente, eventos traumáticos podem precipitar ou reforçar uma lombalgia. Em estudo que avaliou as visões relatadas pelos clínicos sobre desencadeadores de lombalgia (o que pode subestimar a incidência), 3% citaram fatores psicológicos como determinante primário.

Em estudos clínicos, as expectativas negativas demonstraram prever desfechos negativos de dor. As expectativas dos pacientes baseiam-se na experiência prévia, atitudes culturais, crenças em cuidados de saúde, contexto e compreensão das suas doenças. Interpretações erradas da dor como sensação de dano estrutural conduzem frequentemente a comportamentos de medo e alimentam ainda mais a improdutividade, a depressão e a ansiedade.

A dor lombar frequentemente leva os pacientes temerosos a evitar movimentos ou atividades dolorosas, colocando-os em um ciclo vicioso de ansiedade, evitação, incapacidade e agravamento da dor.

Tradicionalmente, a dor lombar era considerada um resultado de alguma lesão.⁽⁸⁾ Este modelo não reflete o poder da dor para instigar a aprendizagem e adaptação. Indivíduos com dor lombar aprendem a prever, controlar e prevenir eventos dolorosos. Embora estas formas de aprendizagem sejam naturais e adaptativas em situações agudas, em longo prazo podem contribuir para a persistência da dor e sua cronificação. Aprender a prever a dor ocorre através da detecção de pistas ou eventos não nociceptivos que precedem ou coincidem com a ocorrência de dor.

Tais associações não apenas incitam o medo da dor, elas também podem levar à hiperalgesia. Crenças errôneas sobre a relação dos movimentos particulares e a dor são prevalentes em pacientes com dor lombar, mas também são encontradas entre a saúde laboral. Uma forma particular de aprender a controlar a dor é evitar a aprendizagem; indivíduos com dor lombar aprendem que, quando evitam as pistas preditivas, o aumento previsto da dor ou lesão é irrompido. O modelo de evitação do medo combina os aspectos cognitivos, emocionais, motivacionais e comportamentais relacionados à dor num quadro teórico integrado.

FATORES GENÉTICOS – A PERSPECTIVA DA MEDICINA PERSONALIZADA PARA A ABORDAGEM DA LOMBALGIA

Os determinantes genéticos da dor lombar receberam maior atenção na última década e quiçá algum dia farão parte dos algoritmos da medicina de precisão.⁽⁹⁾ Carvalho-E-Silva e colegas constataram que a herdabilidade contribuiu com 26% para a prevalência de dor lombar ao longo da vida, 36% para limitações funcionais e 25% para intensidade da dor em 1.598 gêmeos.⁽¹⁰⁾ Uma revisão sistemática de 27 estudos envolvendo gêmeos mostrou que os efeitos da herdabilidade representaram entre 21% e 67% da carga de dor nas costas. Uma questão levantada pelos estudos genéticos é como genes identificados individualmente contribuem para a dor lombar (p. ex., através da percepção da dor, espondilose acelerada, psicopatologia, estilo de vida e respostas predisponentes aos tratamentos) e o papel que a epigenética desempenha.

QUADRO CLÍNICO

As dificuldades do estudo e da abordagem das lombalgias e lombociatalgias decorrem de vários fatores, dentre os quais podem ser mencionados: a inexistência de uma fidedigna correlação entre os achados clínicos e os de imagem; ser o segmento lombar inervado por uma difusa e entrelaçada rede de nervos, tornando difícil determinar com precisão o local de

origem da dor, exceto nos acometimentos radículo-medulares; o fato de as contrações musculares, frequentes e dolorosas, não se acompanharem de lesão histológica demonstrável; e, por serem raramente cirúrgicas, há escassas e inadequadas informações quanto aos achados anatômicos e histológicos das estruturas possivelmente comprometidas, o que torna difícil a interpretação do fenômeno doloroso.⁽¹¹⁾

Tais fatos fazem da caracterização etiológica da síndrome dolorosa lombar um processo eminentemente clínico, em que os exames complementares devem ser solicitados apenas para confirmação da hipótese diagnóstica. Quadro clínico e avaliação do diagnóstico da dor lombar são apresentados na Tabela 1.

SEMIOLOGIA DAS LOMBALGIAS

Elementos da anamnese que norteiam o raciocínio diagnóstico:⁽¹⁰⁻¹²⁾

1. *Intensidade, horário de aparecimento e outras características da dor.*
 - Na lombalgia mecânica comum (a forma mais prevalente), na maioria dos casos, a dor se limita à região lombar e nádegas. Raramente se irradia para as coxas. Pode aparecer subitamente pela manhã e apresentar-se acompanhada de escoliose antálgica. O episódio doloroso tem duração média de três a quatro dias. Após esse tempo, o paciente volta à completa normalidade, com ou sem tratamento.

Tabela 1

Apresentação Clínica e Avaliação Diagnóstica da Síndrome de Lombalgia

	Fatores de risco	Modo de abertura	Apresentação clínica†	Achados ao exame físico*	Diagnóstico por imagem
Dor mecânica					
Disco intervertebral	Idade avançada; história de trauma agudo ou de repetição	Insidioso	Dor na região lombar e membros inferiores, pode piorar ao se sentar	Sensibilidade na linha média; intervalo reduzido de movimento, especialmente curvando-se para a frente; ausência de achados neurológicos focais	Radiografia simples para avaliar a altura do disco comprometido; ressonância magnética para detectar rupturas anulares, fissuras, ou zonas de alta intensidade; imagiologia não rotineiramente necessária
Faceta articular	Osteoartrite; espondilolistese	Insidioso	Dor axial, predominantemente lombar; pode ter dor referida na região do quadril uni ou bilateralmente	Dolorimento em região paraespinal maior que na linha média; redução da amplitude de movimento da coluna lombar; ausência de achados neurológicos focais	A TC é padrão ouro para patologias ósseas; no entanto, exames de imagem não são necessários de rotina
Fáscia, músculos e ligamentos	Atividade física extenuante; movimentos abruptos e/ ou repetitivos	Agudo ou insidioso	Dor axial, predominantemente lombar, ocasionalmente com dor na região da coxa.	Espasmo, edema ou atrofia muscular; redução da amplitude de movimento lombar; ausência de achados neurológicos focais	Ultrassom pode ser um bom método de imagem; exame de imagem não é necessário de rotina
Corpo vertebral	Idade avançada; história de trauma	Insidioso	Dor lombar associada a dor nos quadris e região proximal da coxa	Dolorimento na extensão da linha média; dor agravada com o movimento; ausência de achados neurológicos focais	Radiografia simples para avaliar fraturas agudas por compressão; ressonância magnética para detectar alterações do sinal da placa terminal (p. ex., inflamação ativa)

Tabela 1 (continuação)

Apresentação Clínica e Avaliação Diagnóstica da Síndrome de Lombalgia

	Fatores de risco	Modo de abertura	Apresentação clínica†	Achados ao exame físico*	Diagnóstico por imagem
Dor radicular					
Disco herniado	Idade entre 3 a 50 anos; homens > mulheres; trauma; hábitos de vida (tabagismo, obesidade)	Agudo ou insidioso	Dor lombar; dor nas pernas ou ambos. Dor neuropática.	Teste de elevação da perna reta positivo (Sinal de Lasegue); comprometimento dermatomial preciso da dor; reflexos tendinosos diminuídos dependendo do envolvimento da raiz nervosa; fraqueza muscular dos membros inferiores dependendo do envolvimento da raiz nervosa; fraqueza muscular pode ser induzida por dor ou pelo envolvimento neurológico	RM para comprometimento da raiz nervosa (sensibilidade 0.25; especificidade 0.92); Mielografia por TC pode auxiliar para diferenciar alterações dos tecidos moles dos osteófitos (acurácia controversa); recomendada para exames de imagem graves ou déficits neurológicos progressivos
Estenose espinhal	Idade avançada; hipertrofia das articulações facetárias e ligamento flavum; espondilolistese degenerativa	Insidioso	Dor lombar; dor nas pernas ou ambos. Dor neuropática e fraqueza muscular.	Pelo menos três a cinco resultados de história e exame físico presentes: (1) idade >48 anos; (2) dor nas pernas superior a dor nas costas; (3) sintomas bilaterais; (4) dor ao caminhar ou ao ficar em pé; (5) alívio da dor ao se sentar; melhoria da capacidade de marcha com a coluna flexionada para a frente; alívio da dor com flexão; fraqueza muscular e reflexos tendinosos diminuídos dependendo da raiz nervosa envolvida	Ressonância magnética para avaliar tecidos moles e medição do diâmetro do canal vertebral; A TC pode avaliar diâmetro ósseo do canal vertebral no eixo axial, mas é menos sensível do que ressonância magnética; radiografias simples utilizadas para avaliar instabilidade da coluna vertebral (flexão ou extensão)

Tabela 1 (continuação)

Apresentação Clínica e Avaliação Diagnóstica da Síndrome de Lombalgia

	Fatores de risco	Modo de abertura	Apresentação clínica†	Achados ao exame físico*	Diagnóstico por imagem
Dor inflamatória					
Articulação sacroilíaca	Distribuição bimodal; trauma; gravidez; espondiloartrite; idade avançada; discrepância de comprimento dos membros inferiores	Insidioso	Dor lombar e na região das nádegas. A dor piora ao se iniciar um movimento, ao se sentar ou ao se levantar	Dolorimento na topografia da crista ilíaca posterossuperior; dor agravada ao se sentar ou ao iniciar um movimento; ausência de achados neurológicos focais	Raios X e exames ósseos com radionuclídeos têm baixa sensibilidade; TC mais sensível para envolvimento ósseo; ressonância magnética pode detectar precocemente o processo inflamatório articular
Existe uma sobreposição considerável nas causas radiculares (p. ex., estenose espinhal e hérnia de disco) e nas causas mecânicas (p. ex., dor nas facetas articulares e discos degenerativos), com cocorrência frequente. *Os achados da história e exame físico tendem a ser mais sensíveis do que específicos e não são patognomônicos.					

Fonte: Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. Lancet 2021; 398: 78-92.

- Na hérnia de disco, quando se realiza um esforço de flexão durante o dia, o material nuclear é impelido para trás, em sentido anteroposterior, através das fibras do anel fibroso, mas por ele ainda é contido. Neste momento pode ainda não aparecer dor. No entanto, durante a noite, em razão de uma maior embebição aquosa do núcleo e consequente elevação da pressão intradiscal, as fibras do anel se rompem, dando então início, durante as primeiras horas do dia, à sintomatologia de quadro doloroso agudo, intenso, com irradiação da dor para um ou outro membro inferior e com manobras semióticas positivas de compressão radicular. A dor se exacerba com os esforços.
- No osteoma osteoide, a dor é desencadeada pela liberação de prostaglandinas pelas células tumorais durante a madrugada. Os pacientes se queixam de dor neste período, ou no começo do dia.
- No estreitamento do canal raquidiano artrósico, a dor lombar, às vezes, é noturna; outras vezes, a ela se associa cialgia uni ou bilateral intensa, que melhora ao se sentar. Pode ser acompanhada de dor na panturrilha e de claudicação neurogênica intermitente. O processo doloroso piora ao caminhar, principalmente ladeira abaixo, e melhora ladeira acima, o que a diferencia da claudicação vascular, que piora ladeira acima. O sinal de Lasègue é negativo,

enquanto na hérnia discal pode ser positivo. A manobra de Romberg é positiva. A extensão da coluna lombar, durante 30 segundos, desencadeia a dor.

- Nas espondiloartropatias soronegativas, que são doenças reumáticas inflamatórias, é característica a exacerbação matinal dos sintomas; aqui, a dor se exacerba durante ou após o repouso prolongado e alivia com o movimento. A presença de rigidez matinal por mais de 1 hora de duração também a qualifica como dor inflamatória.
- A sacroileíte bilateral, às vezes unilateral, consolida o diagnóstico. Na espondilite anquilosante, a dor pode ter uma característica especial: uma pseudociatalgia alternante. Nesta doença, um conjunto de cinco informações, prestadas pelo paciente, que inclui lombalgia de caráter insidioso, antes dos 40 anos de idade, com duração por mais de 3 meses, acompanhada de rigidez matinal e melhora com a atividade física, apresenta sensibilidade de 95% e especificidade de 85% para a sua identificação.

2. *Relação entre a dor e a atividade corporal ou repouso*

Dor resultante do movimento corporal ao longo do dia, ou desencadeada por longos períodos de permanência em pé, pode ser desencadeada por alterações mecânicas ou degenerativas.

3. *Associação da dor com queixas sistêmicas*

Quando houver comprometimento sistêmico, a dor lombar, geralmente, tem um começo gradual e progressivo, distribuição simétrica ou alternante, sem relação com o movimento e sem melhora com o repouso, e pode ser acompanhada de rigidez matinal de duração superior a 30 minutos.

4. *Tipo de irradiação da dor: distribuição dermatomérica ou não*

Quando a dor se irradia para a face anterior da coxa, não ultrapassando o joelho, deve-se pensar em neuralgia crural.

5. *Dor de origem raquidiana ou extrarraquidiana*

A dor de origem extrarraquidiana não tem relação com os movimentos da coluna, aparecendo mesmo com o repouso. Nesta situação, devem ser lembradas a calcinose renal, endometriose, aneurisma de aorta abdominal, processos expansivos abdominais, retroperitoneais e outros.

Elementos do exame físico que norteiam o raciocínio diagnóstico^(4-6; 10-12)

1. *Flexão e extensão da coluna lombar*

O aumento da pressão intradiscal durante a flexão da coluna lombar impele o disco para trás, no sentido anteroposterior, piorando a dor na hérnia de disco. Há melhora ao se deitar, posição em que a pressão intradiscal vai quase a zero. No

estreitamento artrósico do canal raquidiano a dor piora com a extensão.

2. *Manobra de Valsalva*

Na compressão radicular a manobra provoca exacerbação da dor ou irradiação dela até o pé, que não acontecia antes.

3. *Manobra de Lasègue*

É geralmente considerada positiva quando a dor se irradia, ou se exarceba, no trajeto do dermatomo de L4-L5, ou L5-S1, quando a elevação do membro inferior faz um ângulo de 35° a 70° com o plano horizontal. Sua positividade a 60° comprova compressão radicular.

4. *Manobra de Romberg*

É considerada anormal, se o movimento compensatório do corpo for necessário para manter os pés fixos no mesmo lugar. Este sinal costuma ser positivo na estenose do canal.

5. *Sinal das pontas*

Não se consegue andar com um dos calcanhares: compressão da raiz L5. Não se consegue andar com uma das pontas dos pés: compressão da raiz S1.

6. *Sinal do arco de corda*

Levanta-se a perna do paciente, como na manobra de Lasègue, até que a dor apareça; nesse momento, faz-se uma flexão do joelho. Havendo redução e/ou desaparecimento da

dor, o sinal é considerado positivo para o diagnóstico de hérnia de disco.

7. *Sinais não orgânicos de lombalgias psicossomáticas*

Há simulação de dor lombar ao se fazer compressão axial no topo do crânio ou fazendo rotação da pelve e dos ombros, evitando movimentar a coluna, e discrepâncias no sinal de Lasègue, quando pesquisado sentado ou deitado.

8. *Sinais de alerta que norteiam a perspicácia para detecção de morbidades clínicas*

Uma ampla revisão sistemática mostrou que a presença de sinais de bandeira vermelha, como fratura, metástases e infecção, aumentou a probabilidade de identificar uma patologia grave na coluna. Outros estudos apontam inconsistências na acurácia desses fatores. No entanto, eles são tradicionais elementos norteadores do raciocínio prognóstico das lombalgias.

Outras bandeiras associadas ao prognóstico para dor lombar incluem bandeira laranja (sintomas psiquiátricos), bandeira amarela (crenças, avaliações, julgamentos, respostas emocionais e comportamentos relacionados com a dor), bandeira azul (relação entre trabalho e saúde) e bandeira preta (obstáculos sistêmicos ou contextuais). A Tabela 2 apresenta os fatores associados às bandeiras vermelha e amarela no raciocínio clínico das lombalgias.

Tabela 2

Sinais de bandeira amarela e bandeira vermelha para o raciocínio clínico das síndromes de lombalgia

Elementos identificados na anamnese		Elementos identificados ao exame físico	
Bandeira vermelha (risco de morbidade clínica)	História da doença atual ou história patológica pregressa	História medicamentosa	Sinais semióticos
	<ul style="list-style-type: none"> · Neoplasias; · Traumatismo; · Idade avançada: >50 anos (risco de câncer); >70 anos (risco de fratura); · Perda de peso; · Imunossupressão; · Osteoporose; · Perda ponderal abrupta e inexplicável; · Suores noturnos; · Dor inflamatória; · Dor noturna; 	<ul style="list-style-type: none"> · Abuso de drogas ilícitas intravenosas · Uso de corticosteroides ou outros · usos de fármacos imunossupressores 	<ul style="list-style-type: none"> · Febre alta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) · Anestesia em sela · Fraqueza nos membros inferiores · Disfunção da bexiga ou intestino · (p. ex., incontinência por transbordamento e retenção urinária) · Alterações da marcha
Bandeira amarela (risco de cronificação e perda de produtividade)	História comportamental	História social e/ou laboral	Sinais semióticos
	<ul style="list-style-type: none"> · Dor e incapacidade basais elevadas · Sono não restaurador · Depressão · Ansiedade · Insatisfação no trabalho · Apoio social deficiente 	<ul style="list-style-type: none"> · Baixo nível socioeconômico · Comportamentos e hábitos de vida destrutivos (p. ex., consumo de opiáceos e sedentarismo) · Ambiente de trabalho abusivo · Relações tóxicas e vítimas de assédio moral no trabalho 	<p>Achados do exame físico desproporcionais à dor. Em geral, exame físico sem alterações.</p>

Fonte: Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. Lancet 2021; 398: 78–92.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NAS LOMBALGIAS

O diagnóstico por imagem é amplamente utilizado na abordagem das síndromes de lombalgia. No entanto, a acurácia do método para identificar fator causal é controversa. Muito embora tenham sido publicadas numerosas orientações sobre a utilização de imagem para dor lombar, observa-se fraca correlação entre os sintomas, os achados dos métodos de imagem e a patologia.^(12,13) Para dor lombar aguda, sinais de alerta, incluindo déficits neurológicos graves ou progressivos, justificam a obtenção de imagens. Para dor lombar crônica, métodos de imagem de rotina não são recomendados, embora seu uso possa ser ponderado caso a caso, em especial quando os achados são suscetíveis de afetar os cuidados (p. ex., encaminhamento para cirurgia) ou presença de bandeiras vermelhas. Radiografia simples pode ser considerada ao avaliar a instabilidade da coluna vertebral (flexão e extensão), espondilolistese, ou rastreio da escoliose. A ressonância magnética não demonstrou melhorar os desfechos para os pacientes que são candidatos à injeção epidural de esteroides, mas pode resultar em maiores taxas de satisfação do paciente quanto ao cuidado obtido. Em outras palavras, embora não haja correlação clínica, a solicitação da ressonância magnética oferece ao paciente maior conforto decisional e confiança no cuidado prestado pelo médico. Em doentes

candidatos à ressonância magnética, mas que apresentam contraindicações, as tomografias computadorizadas têm mais de 90% de sensibilidade para detectar a maioria das patologias lombares.

PREVENÇÃO

A prevenção da dor lombar tem recebido maior atenção por parte dos pagadores públicos e privados, que lutam para encontrar soluções práticas para implementar um cuidado efetivo para o tratamento das lombalgias.^(4-6,12, 13) Uma razão por trás desta falta de progresso pode ser a subestimação de aspectos não anatômicos que contribuem para a dor lombar, como fatores de risco psicossociais e subutilização de intervenções multidimensionais. Estudos anteriores sobre intervenções como exercício, educação e modificações ergonômicas produziram resultados modestos. Em adultos, uma revisão sistemática encontrou evidências de qualidade moderada de que apenas o exercício ou acompanhado de educação foi eficaz para a prevenção primária e secundária da dor lombar, e evidências de baixa qualidade no sentido de que a educação isolada, aparelhos ortodônticos, inserções de sapatos e correções ergonômicas foram ineficazes para a sua prevenção primária. Uma revisão sistemática confirmou que o exercício em monoterapia e em combinação com educação foi eficaz como estratégia de prevenção primária para dor lombar.

TRATAMENTO

Tratamento comportamental da dor lombar

Devido às preocupações contínuas sobre a relação risco/benefício de opiáceos e resultados subótimos em ensaios clínicos que avaliam outros agentes farmacológicos, as diretrizes publicadas têm enfatizado abordagens não farmacológicas, como exercício físico e fisioterapia, como tratamentos de primeira linha para a lombalgia.^(4-6,12,13) O encontro inicial com os doentes com dor lombar deve ocorrer em um cuidado de atenção primária e começa por familiarizar um indivíduo com sua condição de dor e técnicas de autocuidado. Se a tranquilidade e o autocuidado não funcionarem, métodos adicionais estratificados pelo risco, como exercícios, e métodos de terapia cognitiva comportamental podem ser considerados. Se a lombalgia persistir, opções farmacológicas e procedimentos invasivos podem ser considerados.

O tratamento da lombalgia crônica é notoriamente desafiador, e o papel proeminente de expectativas negativas, do medo relacionado à dor e de vários comportamentos que evitem a perpetuação da lombalgia exigem uma abordagem de gestão comportamental.^(4-6,12,13) Isto é, o tratamento da lombalgia crônica exige mudança de hábitos de vida e de visão de mundo.

No entanto, também não há consenso sobre o que constitui um desenho ou duração ótimos do tratamento. Uma gama de

tratamentos psicológicos para indivíduos com dor crônica surgiu nas últimas cinco décadas, e aqueles que têm a finalidade de restaurar a busca de objetivos de vida individuais podem ser classificados como intervenções comportamentais.

Em uma revisão sistemática que avaliou a terapia cognitivo-comportamental para lombalgia subaguda, a maioria dos estudos incluídos notou benefício estatisticamente significativo desta intervenção para o controle da dor, independentemente do tempo de seguimento dos estudos.^(4-6,12,13) A terapia cognitivo-comportamental também tem demonstrado diminuir o tempo de recuperação e prevenir o desenvolvimento de cronificação. Pesquisas futuras na área dos tratamentos comportamentais devem ter por objetivo personalizar as intervenções. Uma revisão sistemática sobre a redução do estresse baseada em *mindfulness* encontrou apenas pequenas diferenças de curto prazo para a melhora da dor e da função lombar⁽¹⁴⁾.

Opções de tratamento não farmacológico

Oliveira e colegas⁽¹⁵⁾ resumiram as recomendações de 15 orientações de prática clínica para o tratamento de lombalgia inespecífica. Das 15 orientações recomendadas, 11 foram contra o repouso no leito para dor lombar aguda, e quatro foram contra repouso no leito por qualquer período de dor. Mais de 50% endossaram a manutenção de atividades normais como

parte do tratamento da dor lombar aguda. Emprego de uma equipe multidisciplinar de reabilitação foi aprovado por 9 das 11 diretrizes para dor lombar crônica.

Opções de tratamento farmacológico^(4-6,12)

Os tratamentos farmacológicos podem ser ideais para os doentes com múltiplas áreas de dor e dor lombar com múltiplos fatores associados, para indivíduos avessos a procedimentos ou com alto risco de complicações, e para indivíduos com dor nociplásica.

Segundo diretrizes do Colégio Americano de Medicina, 104 recomendações de tratamento farmacológico para dor lombar aguda ou subaguda deve começar com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou com relaxantes musculares (estes com qualidade de evidência moderada). Não existe consenso sobre a duração do tratamento. No entanto, o uso parcimonioso de AINEs é aconselhado, visto as preocupações com eventos adversos gastrointestinais e cardiovasculares.

De acordo com as diretrizes do Colégio Americano de Medicina, o uso do tramadol ou da duloxetina como tratamento de segunda linha e opiáceos como o tratamento de última linha podem ser utilizados como opções subsequentes para o tratamento da lombalgia crônica. O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (NICE, por sua sigla em inglês) recomenda não usar

rotineiramente opiáceos para a dor lombar aguda e contraindica o seu uso para o tratamento da lombalgia crônica. O potencial aditivo de opioides juntamente com uma infinidade de efeitos colaterais levaram várias organizações a recomendar apenas para dor lombar refratária a outros tratamentos.

Os gabapentinoides são recomendados pela maioria das organizações para o tratamento da dor neuropática; no entanto, uma revisão sistemática não encontrou evidências sólidas que apoiassem o seu uso para dor lombar crônica com ou sem dor radicular. Antidepressivos tricíclicos também são usados no tratamento da dor neuropática, e a duloxetina, um inibidor da recaptação da serotonina-noradrenalina, foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para dor musculoesquelética, incluindo dor lombar. Uma revisão sistemática realizada por Chou e colegas⁽¹⁶⁾ aponta que a duloxetina, mas não antidepressivos tricíclicos e gabapentinoides para lombalgia crônica, pode trazer benefícios no controle da dor. Contudo, a evidência de duloxetina para radiculopatia lombossacral foi indeterminada.

Procedimentos não cirúrgicos

Existe uma grande variabilidade geográfica e profissional para o uso de procedimentos para tratar a lombalgia e estudos mostraram correlações positivas entre diagnóstico por imagem, injeções e taxas de cirurgia.^(4-6,12,13) Dados os riscos e duração finita do benefício das intervenções, os

procedimentos devem geralmente ser executados em doentes que não responderam a medidas conservadoras, embora possam ter exceções razoáveis em alguns casos.

Limitações

Os principais desafios para esta revisão narrativa sobre lombalgia foram a natureza multifatorial da maioria dos casos (p. ex., dor facetogênica sobreposta, dor discogênica, e tensão muscular); as dificuldades inerentes em identificar os geradores de dor (p. ex., baixa especificidade da RM e a elevada taxa de falsos positivos e falsos negativos de blocos de diagnóstico sem padrões de referência fiáveis); e a elevada taxa de resposta para intervenções não cirúrgicas como medida de placebo e terapias integrativas que requerem múltiplas visitas aos centros de cuidado da dor. Por estes fatores, para se decidir o que constitui um verdadeiro tratamento de controle (p. ex., placebo), há que se considerar o custo e a ética envolvidos na realização de estudos controlados; como também a eficaz compreensão dos resultados dos ensaios clínicos para a aplicação na prática clínica.

CONCLUSÕES

Conclui-se que a prevalência de dor lombar crônica aumenta substancialmente com o envelhecimento da população e com os avanços tecnológicos, que conduzem a estilos de vida mais sedentários. Embora esta revisão se concentre em condições específicas e seus tratamentos, há uma sobreposição considerável entre os contribuintes para a dor lombar em termos de apresentação. Existe uma aceitação generalizada do modelo biopsicossocial que enfatiza componentes multidimensionais e as diversas consequências da lombalgia, que pode afetar negativamente todos os aspectos da vida. Este modelo enfatiza modificações do comportamento e do estilo de vida e os campos florescentes da genética e fenotipagem (ou seja, medicina de precisão), tema cuja discussão está fora do âmbito desta revisão. Embora a maioria das alternativas terapêuticas atualmente disponíveis para o controle da dor normalmente abordem apenas causas únicas, dada a natureza complexa da dor lombar, uma abordagem multimodal e interdisciplinar é necessária.

REFERÊNCIAS

1. Kongsted A, Kent P, Axen I, Downie AS, Dunn KM. What have we learned from ten years of trajectory research in low back pain? *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 220.
2. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain* 2013; 17: 5-15.
3. Melzack R, Casey K. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo D, ed. *The Skin Senses*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1968: 423-43.
4. Lall MP, Restrepo E. The biopsychosocial model of low back pain and patient-centered outcomes following lumbar fusion. *Orthop Nurs* 2017; 36: 213-21.

5. Mutubuki EN, Luitjens MA, Maas ET, et al. Predictive factors of high societal costs among chronic low back pain patients. *Eur J Pain* 2020; 24: 325–37.
6. Carregaro RL, Tottoli CR, Rodrigues DdS, Bosmans JE, da Silva EN, van Tulder M (2020) Low back pain should be considered a health and research priority in Brazil: Lost productivity and healthcare costs between 2012 to 2016. *PLoS ONE* 15(4): e0230902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230902>
7. Vlaeyen JWS, Crombez G. Behavioral conceptualization and treatment of chronic pain. *Annu Rev Clin Psychol* 2020; 16: 187-212.
8. Battié MC, Joshi AB, Gibbons LE, ISSLS Degenerative Spinal Phenotypes Group. Degenerative disc disease: what is in a name? *Spine* 2019; 44: 1523–29.
9. Maetzel A, Li L. The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:23-30.
10. Carvalho-E-Silva APMC, Harmer AR, Pinheiro MB, et al. Does the heritability of chronic low back pain depend on how the condition is assessed? *Eur J Pain* 2019; 23: 1712–22.
11. Brazil AV, Ximenes AC, Radu AS, Fernandes AR, Appel C, Maçaneiro CH, et al. Diagnóstico e tratamento das lombalgias e lombociatalgias. *Rev Brasil Reumatol* 2004; 44 (6): 419-25.
12. Patel ND, Broderick DF, Burns J, et al. ACR appropriateness criteria low back pain. *J Am Coll Radiol* 2016; 13: 1069-78.
13. Premkumar A, Godfrey W, Gottschalk MB, Boden SD. Red flags for low back pain are not always really red: a prospective evaluation of the clinical utility of commonly used screening questions for low back pain. *J Bone Joint Surg Am* 2018; 100: 368-74.
14. Anheyer D, Haller H, Barth J, Lauche R, Dobos G, Cramer H. Mindfulness-based stress reduction for treating low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 166: 799-807.
15. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J* 2018; 27: 2791–803.
16. Chou R, Qaseem A, Owens DK, Shekelle P. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154: 181–89.

Câncer de mama em pacientes jovens

Breast cancer in young patients

Letícia Pereira Gonçalves

Membro titular do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)
 Profa. de Diagnóstico por Imagem da Faculdade Federal do Estado do RJ-Unirio

Presidente da Sociedade de Radiologia do Rio de Janeiro
 Mestrado e doutorado – UFRJ

Radiologista do Hospital Federal da Lagoa, Clínica CDPI
 e consultório próprio de ultrassonografia e procedimentos invasivos

Membro da Comissão de Imagem da Sociedade de Mastologia do RJ

Hilton Augusto Koch

Professor Emérito da Universidade Federal do Rio de Janeiro
 - UFRJ

Professor de Departamento de Medicina da PUC Rio

Correspondência

Letícia Pereira Gonçalves

Rua Marquês de Abrantes, 88/1504 - Flamengo

Rio de Janeiro – RJ CEP: 22230-061

E-mail: lpgoncalves@hotmail.com

RESUMO

O câncer de mama é a malignidade mais comum entre as mulheres, e quando se discute este diagnóstico numa idade precoce, isso representa um impacto gigante na sua imagem corporal, qualidade de vida, potenciais anos de vida perdidos, gravidez futura, relação conjugal, cuidados com os filhos, sexualidade, estabilidade emocional, emprego, entre outros. Estudos sugerem que o câncer de mama em faixas etárias mais precoces, no período pré-menopausa, se apresenta em estágios mais avançados, com subtipos moleculares mais agressivos e piores prognósticos, o que compromete a sobrevida global e livre de doença dessas pacientes. A maioria dos cânceres de mama em pacientes abaixo dos 50 anos se apresentam palpáveis, com tamanhos maiores, e a idade jovem parece ser fator isolado de pior prognóstico. Vem ocorrendo, nos últimos anos, um aumento da incidência do câncer de mama nesta faixa etária nos países em desenvolvimento, o que torna fundamental uma discussão mais profunda sobre os aspectos mais importantes relacionados a esta malignidade. Os exames de rastreio são uma importante arma para o diagnóstico precoce e melhora dos desfechos destes tumores, e um questionamento importante é o fato de muitas dessas mulheres estarem fora do rastreio mamográfico por terem menos de 40 anos, e terem redução da sensibilidade da mamografia para sua detecção, pela maior incidência de mamas densas nesta população. Discutir estratégias de rastreio viáveis para estas pacientes com menos de 40 anos, e, portanto, fora do rastreio mamográfico, deve ser uma preocupação de saúde pública, além dos possíveis fatores de risco evitáveis, visto que o câncer de mama, apesar de todo o esforço, continua matando e mudando para pior a vida de milhares de vidas jovens.

Palavras-chave: Câncer de mama; subtipos moleculares; mulher jovem; incidência; rastreio

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among women, and when this diagnosis is discussed at an early age, it represents a huge impact on their body image, quality of life, potential years of life lost, future pregnancy, marital relationship, care with children, sexuality, emotional stability, employment, among others. Studies suggest that breast cancer in earlier age groups, in the premenopausal period, presents in more advanced stages, with more aggressive molecular subtypes, with worse prognosis, which ultimately compromises overall and disease-free survival of these patients. Most breast cancers under the age of 50 are palpable, with larger sizes, and young age seems to be an isolated factor of worse prognosis. In recent years, there has been an increase in the incidence of breast cancer in this younger age group in developing countries, which makes it essential to have a deeper discussion about the most important aspects related to this malignancy. Screening exams are an important weapon for early diagnosis and improvement of the outcomes of these tumors, and an important question is the fact that many of these women are out of mammography screening because they are under 40 years old, and have reduced sensitivity of mammography for its detection due to the higher incidence of dense breasts in this population. Discussing viable screening strategies for these patients under 40 years of age, and therefore outside of mammographic screening, should be a public health concern, in addition to possible preventable risk factors, since breast cancer, despite all efforts, continues to kill and change the lives of thousands of young people for the worse.

Keywords: Breast cancer; molecular subtypes; young woman; incidence; screening

INTRODUÇÃO

Apesar dos importantes avanços nas pesquisas, o câncer de mama continua a ser um importante problema de saúde e representa uma das principais prioridades de pesquisa biomédica.⁽¹⁾

O câncer de mama é o tipo mais comum e a principal causa de morte relacionada ao câncer em mulheres no mundo. Estima-se que haverá 1,97 milhão de novos diagnósticos em mulheres em todo o mundo em 2020, e calcula-se que 622.000 mulheres morrerão desta doença.⁽²⁾

Nos Estados Unidos, a cada ano, aproximadamente 10.000 mulheres com idade abaixo de 40 anos são diagnosticadas com câncer de mama, representando 4% a 5% de todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama. No Ocidente, é relatado que 4% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama têm menos de 35 anos de idade. No Oriente, a Sociedade Asiática de Câncer de Mama relata que 13% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama têm menos de 40 anos, enquanto 5% têm menos de 35 anos. Este aumento dramático de casos de câncer de mama em mulheres jovens é muito importante, porque o comportamento desses tumores é na maioria das vezes mais agressivo quando em comparação com o dos casos em mulheres mais idosas. Isso leva, infelizmente, a um número desproporcional de perdas de vida por causa do câncer a cada ano.⁽¹⁾

Notavelmente, a apresentação usual de estágios avançados ao diagnóstico,

características patológicas mais agressivas, maior taxa de tumores triplo-negativos e HER-2 superexpressos, além de taxas mais altas de recorrência em qualquer estágio clínico em comparação com as mulheres mais idosas, representam as principais causas da natureza "agressiva" do câncer de mama em mulheres jovens.^(3,4)

Evidências recentes sugerem que a idade jovem no momento do diagnóstico de câncer de mama representa um fator prognóstico independente de sobrevivência.⁽⁵⁾

Vários estudos de larga escala relatam que o diagnóstico em pacientes jovens está altamente associado a um grande risco de recorrência e morte.^(5,6) Além disso, receptores endócrinos, HER-2 e marcadores de proliferação parecem ser diferentes nesse grupo de mulheres.⁽⁶⁾ Estudos recentes sustentam que subtipos mais agressivos e invasivos de câncer de mama são mais frequentes em mulheres jovens.⁽⁷⁾ Acrescenta-se que pesquisadores acreditam que a eficácia da terapia hormonal é significativamente menor em mulheres jovens. Esses achados sublinham que os tumores que se apresentam nessas mulheres são mais agressivos e talvez isso se deva a diferenças biológicas.⁽⁸⁾

CENÁRIO DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL

O Brasil é o maior país da América Latina e o quinto maior em população. A prevalência e incidência do câncer de

mama têm aumentado progressivamente no Brasil nos últimos anos. Na América Latina, o câncer de mama é diagnosticado em idade mais precoce quando comparado com pacientes de países de alta renda, com maior proporção ocorrendo entre mulheres jovens. As mulheres com menos de 40 anos representam aproximadamente 20% dos novos casos de câncer de mama resultantes.⁽⁹⁾

O câncer de mama em mulheres jovens é considerado uma situação um tanto rara, correspondendo a 5% a 7% dos casos em países desenvolvidos. Em uma coorte de Franzoi e cols, mulheres com idade ≤ 40 anos representou 17% dos pacientes, um número significativamente acima das taxas relatadas na literatura.⁽⁹⁾ Em um outro trabalho⁽¹⁰⁾ a idade média do diagnóstico de câncer de mama no Brasil é de 53 a 55 anos, ao passo que em países de alta renda é de aproximadamente 64 anos.

Uma revisão da literatura realizada por Villarreal Garza et al.⁽¹¹⁾ relatou maior incidência e mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens na América Latina, quando em comparação com o que ocorre nos países desenvolvidos (20% v. 12% e 14% v. 7%, respectivamente).

Outro estudo, liderado por Franco-Marina e cols.⁽¹²⁾, confirmou a alta incidência de câncer de mama em mulheres jovens na América Latina, estimando que um em cada cinco casos é diagnosticado em mulheres com menos de 45 anos, quase o dobro da frequência observada em países desenvolvidos como os Estados Unidos e o Canadá.

Em relação às causas, essas devem ser mais bem investigadas. Em relação aos potenciais fatores de risco modificáveis para o câncer de mama se desenvolver em mulheres jovens, reconhecemos na coorte de Franzoi e cols⁽⁹⁾ uma prevalência significativamente maior de consumo de álcool entre mulheres jovens. Recentemente, um esforço foi feito por especialistas em saúde pública e sociedades médicas para enfatizar que a redução do consumo de álcool é vital, e em grande parte negligenciada, na estratégia de prevenção do câncer. Maior atenção a este assunto deve ser dada para comunicar eficazmente o papel do álcool como fator de risco para o câncer de mama e para melhor investigar seu impacto na prevalência do câncer de mama na América Latina.⁽⁸⁾

RASTREIO DO CÂNCER DE MAMA

Programas de rastreamento de câncer de mama geralmente não são acessíveis a mulheres jovens devido tanto à raridade da doença quanto à baixa sensibilidade mamográfica em jovens, em virtude de suas mamas densas na maioria dos casos.⁽¹³⁾ Por esse motivo, a ferramenta de imagem de primeira escolha é a ultrassonografia, que está associada à maior sensibilidade e à ausência de riscos relacionados à exposição à radiação ionizante.⁽¹⁴⁾ Mais recentemente, ressonância magnética de mama tem sido recomendada pela American Cancer Society como uma ferramenta de diagnóstico em mulheres de alto risco, como mulheres

com predisposição genética ou irradiação torácica anterior para malignidades infantis.⁽¹⁵⁾ A ressonância magnética é caracterizada pela alta sensibilidade em mulheres com mamas densas, mas também pela baixa especificidade, com conseqüente aumento do risco de biópsias desnecessárias e falsos positivos.⁽¹⁶⁾ Portanto, fora de casos selecionados (por exemplo, mulheres com mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 ou após quimioterapia pré-operatória), a ressonância magnética deve ser considerada uma investigação de segundo nível e ainda não pode substituir a ultrassonografia mamária.⁽¹⁶⁾ A ultrassonografia mamária tem como obstáculos ser operador dependente, máquina dependente, aumentar os falsos positivos, os controles de achados BI-RADS 3, o número de biópsias desnecessárias, principalmente se realizada por não especialista.⁽¹⁷⁾

O Colégio Americano de Radiologia emitiu novas recomendações para que todas as mulheres sejam avaliadas quanto ao risco de câncer de mama aos 30 anos, para que aquelas com maior risco possam ser identificadas e iniciar o rastreamento antes dos 40 anos.⁽¹⁸⁾ Da mesma forma, o Colégio Americano de Cirurgiões de Mama aconselha todas as mulheres com mais de 25 anos a se submeterem a uma avaliação de risco. Há uma variedade de modelos de avaliação de risco disponíveis, e novos métodos, incluindo sistemas baseados em aprendizado profundo, estão sendo testados.⁽¹⁸⁾

Evidências continuam a se acumular confirmando a capacidade das tecnologias de triagem suplementar, incluindo ressonância magnética, ultrassonografia de mama, mamografia com contraste e imagem molecular da mama, para detectar cânceres incrementais após triagem mamográfica negativa.^(19,20) A maioria dos estudos envolve mulheres com risco elevado. Kuhl et al. mostraram que o rastreamento por ressonância magnética das mamas encontrou cânceres incrementais em mulheres com risco médio (taxa de detecção de câncer de incrementais = 15,5 por 1.000), 40% dos quais ocorreram em mulheres com densidade mamária ACR BI-RADS® categoria C ou D (mamas heterogeneamente densas ou extremamente densas).⁽²¹⁾ No entanto, neste momento, não há evidências suficientes para apoiar a triagem suplementar em mulheres de risco habitual.

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) é uma organização sem fins lucrativos de 30 principais centros de câncer com especialistas clínicos multidisciplinares.⁽²²⁾ A NCCN afirma que o objetivo principal do rastreamento é a redução da mortalidade e da morbidade relacionada ao tratamento e, portanto, recomenda mamografia de rastreamento anual a partir dos 40 anos. De acordo com a NCCN, a idade máxima de triagem deve ser baseada na avaliação de condições de comorbidades que afetam a expectativa de vida e os desejos de tratamento do indivíduo. As sociedades brasileiras de Mastologia, Colégio Brasileiro

de Radiologia e de Ginecologia e Obstetrícia seguem as mesmas recomendações.⁽²³⁾

A mamografia continua sendo a principal modalidade de detecção precoce para mulheres de risco habitual. A detecção precoce permite o diagnóstico de tumores de tamanhos menores, com menos metástases linfonodais e menor progressão do grau histológico, tornando o tratamento mais eficaz. O declínio na doença em estágio avançado proporcionado pelo rastreamento mamográfico está diretamente relacionado

a declínios substanciais na mortalidade por câncer de mama. O American College of Radiology (ACR) e o Society of Breast Imaging (SBI) (instituições americanas reconhecidas mundialmente por ditar diretrizes na Imaginologia mamária) recomendam a mamografia anual a partir dos 40 anos para maximizar esses benefícios. Tanto os benefícios quanto os riscos do rastreamento com mamografia devem ser considerados para ajudar as mulheres a fazer escolhas informadas.⁽²⁴⁾

REFERÊNCIAS

1. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, et al. Breast cancer in Young women: an overview. *Updates Surg* (2017) 69:313-317.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância: Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>
3. Lee HB, Han W (2014). Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer* 17(4):301-307.
4. Gabriel CA, Domchek SM (2010). Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 12:212.
5. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK et al. (2004). Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 4:82.
6. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-De-More N et al (2011). Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 29:18-e20.
7. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ (1996). Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 77:97-103.
8. Woodson AH, Profato JL, Muse KI, Litton JK et al (2013). Breast cancer in the young: role of the geneticist. *J Thorac Dis* 5(Suppl 1):S19-S26.
9. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 2019 Nov;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263. PMID: 31730380; PMCID: PMC6882517.
10. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, et al: Breast cancer in Brazil: Present status and future goals. *Lancet Oncol* 13:e95-e102, 2012.
11. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: An unmet, growing burden. *Oncologist* 18:1298-1306, 2013.
12. Franco-Marina F, Lopez-Carrillo L, Keating NL, et al. Breast cancer age at diagnosis patterns in four Latin American Populations: A comparison with North American countries. *Cancer Epidemiol* 39:831-837, 2015.

13. Rossi, Lorenzo; Mazzara, Calogero; Pagani, Olivia (2019). Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(12), 86-. doi:10.1007/s11864-019-0685-7
14. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1081-7.
15. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast.* 2004;13:297-306.
16. Pediconi F, Catalano C, Roselli A, Dominelli V, Cagioli S, Karatasiou A, et al. The challenge of imaging dense breast parenchyma: is magnetic resonance mammography the technique of choice? A comparative study with x-ray mammography and whole-breast ultrasound. *Investig Radiol.* 2009;44:412-21.
17. Predictive values of breast imaging reporting and data system category 3 breast masses submitted to percutaneous biopsy by ultrasonography. Gonçalves, LP; Lemos, ML; Calas, MJG. *Mastology (Impr.)*; 29(3): 118-124, jul-.set.2019.
18. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15: 408-41.
19. Vourtsis A. Berg WA. Screening breast ultrasound using handheld or automated technique in women with dense breasts. *J Breast Imaging.* 2019; 1: 283-296.
20. Berg WA. Rafferty EA. Friedewald SM, et al. Screening algorithms in dense breasts: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2021; 216: 275-294.
21. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, et al. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. *Radiology.* 2017; 283: 361-370.
22. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. NCCN Guidelines V 1.2021, Breast Cancer Screening and Diagnosis. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelinesdetail?category=2&id=1421>. Accessed 14 March 2021.
23. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. LABD Urban, LF Chala2, SP Bauab2, et al. *Radiol Bras.* 2017 Jul/ Ago;50(4):244-249.
24. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, Eby PR, Newell MS, Moy L, Destounis S, Leung JWT, Hendrick RE, Smetherman D. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol.* 2021 Sep;18(9):1280-1288. doi: 10.1016/j.jacr.2021.04.021. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34154984.

Neoplasias Císticas Benignas

Benign cystic neoplasms

Olivia Barberi Luna

Diploma em Ecoendoscopia pela Universidade de Marseille, França

Especialização em Ecoendoscopia pela Clínica Jean Mermoz, Lyon, França

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED)

Membro da Sociedade Francesa de Gastroenterologia (SNFGE)

Coordenadora de Ecoendoscopia do Hospital São Vicente de Paulo - RJ

Médica endoscopista da Clínica Endoview

Médica endoscopista da Clínica Echoendo

Correspondência

Olivia Barberi Luna

Rua Dr. Satamini, 333 - Tijuca

Rio de Janeiro – RJ CEP: 20270-233

E-mail: draoliviabluna@gmail.com

RESUMO

O diagnóstico incidental de neoplasias císticas pancreáticas têm sido cada vez mais frequente. Isso se deve ao avanço crescente de métodos de imagem e do surgimento de protocolos de acompanhamento destas lesões. As lesões císticas pancreáticas podem ser benignas, pré-malignas ou malignas. As neoplasias císticas benignas são somente as neoplasias císticas serosas e os pseudocistos.

Palavras-chave: ultrassonografia endoscópica; ecoendoscopia; punção aspirativa ecoguiada; biópsia ecoguiada; neoplasias císticas pancreáticas; doenças pancreáticas; neoplasias císticas benignas

ABSTRACT

The incidental diagnosis of pancreatic cystic neoplasms has been increasingly frequent. This is due to the increasing advances in imaging methods and the protocols of follow-up for these lesions. Pancreatic cystic lesions can be benign, premalignant, or malignant. Benign cystic neoplasms are only serous cystic neoplasms and pseudocysts.

Keywords: Endoscopic ultrasonography; endoscopy ultrasound-guided fine needle aspiration; fine needle biopsy; pancreatic cystic neoplasms; pancreatic diseases; benign cystic neoplasms.

INTRODUÇÃO

Com o aumento do uso de técnicas de imagem cada vez mais avançadas nas últimas décadas, a descoberta incidental de cistos pancreáticos tem sido cada vez mais comum. As lesões císticas pancreáticas constituem um extenso grupo que envolve lesões benignas, pré-malignas e malignas.^(1,2,3,4,5) A prevalência destas lesões varia de acordo com idade e sexo, sendo encontradas em cerca de 2,2% a 2,6% das tomografias computadorizadas e em 14% a 45% das ressonâncias magnéticas de rotina.^(6,2,5)

Os tipos de neoplasias císticas pancreáticas mais comuns incluem: neoplasias císticas serosas, neoplasias císticas mucinosas, tumor intraductal papilífero mucinoso do pâncreas, neoplasias papilares sólido-císticas, adenocarcinomas com degeneração cística, tumores neuroendócrinos com degeneração cística e pseudocistos.^(1,5)



Microscopia e parecer diagnóstico

Cabeça do pâncreas
CISTO SEROSO
Raras células planas livres de atipias
- citoplasma muito escasso
- elementos papilares não detectados
Atividade mitótica: ausente
Necrose: ausente

Macroscopia

Cabeça do pâncreas
Um frasco designado como "CABEÇA DO PÂNCREAS" cujo conteúdo é submetido a centrifugação e inclusão em parafina ("cell-block").
Cassete 1 - 2018011793 Todo material é submetido a exame histológico

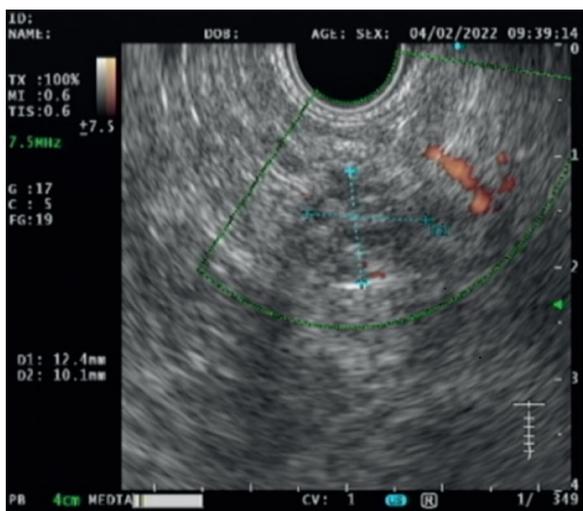
Figuras 3 e 4

Imagem ecoendoscópica da forma macrocística da neoplasia serosa e resultado da punção ecoguiada.



Figura 5

Imagem ecoendoscópica da forma mista da neoplasia serosa.



Figuras 6 e 7

Imagem ecoendoscópica da forma variante sólida da neoplasia serosa e resultado da punção ecoguiada.

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO

Informações clínicas disponibilizadas Lesão cística com calcificação central na cabeça do pâncreas (HD: Cisto Seroso)
Biópsia dirigida por ultra-som endoscópico

Microscopia e parecer diagnóstico

Cabeça do pâncreas
CISTO SEROSO
Revestimento de células epiteliais, cúbicas, sem atipias (presentes em 2 campos de
- citoplasma claramentes basal
Formação papilar não observada na amostra
Atividade mitótica atípica não observada na amostra
Necrose e desmoplasia não observadas na amostra
Nota: examinados cortes histológicos seriados em múltiplos níveis

A ecoendoscopia com punção ecoguiada destes cistos mostra a saída de líquido transparente, com viscosidade diminuída (Figuras 8 e 9). A análise bioquímica e dosagem de marcadores tumorais do líquido evidencia amilase diminuída (abaixo de 250 U/L exclui pseudocistos), glicose aumentada, mucina ausente, proteína CA19.9 diminuída e CEA (antígeno carcinoembrionário) diminuído (abaixo de 5ng/mL).^(2,4) Histologicamente, os cistos são formados por células epiteliais cuboidais com citoplasma claro composto por glicogênio e sem atipias.^(6,5,9) Possuem alterações moleculares do gene do Von-Hippel-Lindau e expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).^(9,8) Sua taxa de crescimento varia, sendo a média de 4mm/ano.⁽⁹⁾

Não há consenso ou *guideline* sobre o acompanhamento destas lesões, sendo predominante a conduta mais conservadora.⁽⁶⁾

O tratamento cirúrgico fica reservado para os pacientes sintomáticos pelo efeito compressivo da lesão cística, como icterícia.⁽⁵⁾

Alguns autores sugerem indicação cirúrgica se a lesão for maior que 4,0cm.^(6,10)

2. PSEUDOCISTO

Os pseudocistos pancreáticos são complicações de pancreatites agudas ou crônicas.⁽¹¹⁾ São coleções fluidas ricas em amilase e enzimas pancreáticas, revestidas por tecido de granulação. Possuem comunicação com os ductos pancreáticos, direta ou indiretamente.

A formação de pseudocistos é menos comum nas pancreatites agudas do que nas crônicas, e são mais evidentes na etiologia alcoólica.⁽¹¹⁾

A apresentação clínica varia de pacientes assintomáticos a pacientes com sintomas abdominais secundários a complicações como hemorragias, infecções e ruptura do cisto. As complicações crônicas incluem gastroparesia, obstrução biliar, trombose esplênica ou portal com desenvolvimento de hipertensão portal.⁽¹¹⁾



Figuras 8 e 9

Imagem ecoendoscópica da agulha de punção na lesão cística e aspecto pós-punção.

Na ecoendoscopia são lesões anecóicas, com debris no seu interior. A punção ecoguiada apresenta saída de líquido geralmente de coloração amarronzada, com amilase aumentada e CEA diminuído na análise bioquímica (Figuras 10, 11 e 12).

A maioria se resolve espontaneamente, porém em casos de sintomas persistentes ou

aparecimento de complicações pode-se optar pela drenagem. Dentre as complicações destacam-se a trombose da veia esplênica, a ruptura do cisto, hemorragia, infecção, obstrução biliar (se localizado na cabeça do pâncreas), hipertensão portal. Como opções de drenagem existe a ecoendoscópica, percutânea ou cirúrgica.



RELATÓRIO DE PATOLOGIA CIRÚRGICA	
Informações clínicas disponibilizadas	Pseudocisto? Biópsia dirigida por ultra-som endoscópico
Microscopia e parecer diagnóstico	Corpo do pâncreas PSEUDOCISTO Área liquefata Exsudato macroscópico - conteúdo citoplasmático : hemosiderótico ou bile-símil Debris celulares Escasos fibroblastos Sais de cálcio
Macroscopia	Corpo do pâncreas

Figuras 10 e 11

Imagem ecoendoscópica do pseudocisto e resultado da punção ecoguiada.

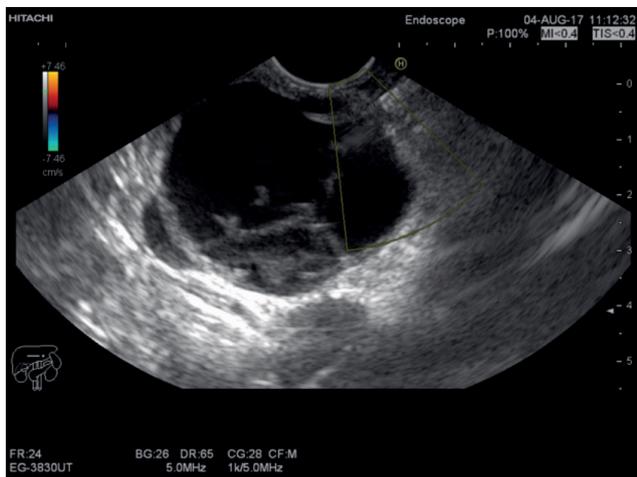


Figura 12

Imagem ecoendoscópica do pseudocisto.

3. LINFANGIOMA

Lesão cística benigna rara. Encontrado principalmente no sexo masculino, com idade entre 60 e 80 anos.⁽⁸⁾ São cistos predominantemente multiloculares (60% dos casos), com tamanho variando de 3cm a 20cm, compostos por epitélio escamoso sem atipias associado a denso epitélio linfoide e folículos. Podem ser encontrados em qualquer segmento pancreático e se projetam em direção aos tecidos peripancreáticos. Não possuem comunicação com os ductos pancreáticos.⁽⁸⁾ Embora benignos, a cirurgia é o tratamento de escolha.

CONCLUSÃO

O diagnóstico e acompanhamento de lesões císticas pancreáticas têm sido cada vez mais frequentes no atendimento clínico. Dentre elas existem as benignas, que compreende principalmente as neoplasias císticas serosas e os pseudocistos. Embora exista uma variedade de *guidelines* e protocolos de acompanhamento, a conduta adotada para os pacientes deve ser individualizada e discutida através de uma equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

1. Wesali S et al. EUS is accurate in characterizing pancreatic cystic lesions; a prospective comparison with cross-sectional imaging in resected cases. *Surgical Endoscopy* 2021; 35:6650-6659.
2. Scholten L et al. Pancreatic Cystic Neoplasms: Different Types, Different Management, New Guidelines. *Visc Med* 2018;34:173-177.
3. Koo and Ho. The role of EUS-FNA in the evaluation of pancreatic cystic lesions. *Endoscopic ultrasound* 2020;9(2):71-75.
4. Sun et al. Application of EUS-based techniques in the evaluation of pancreatic cystic neoplasms. *Endoscopic ultrasound* 2021;10(4):230-240.
5. Lee LS. Updates in diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol* 2021;27(34):5700-5714.
6. Lanke G et al. Pancreatic cysts management using different guidelines. *World J Gastroenterol* 2020;26(11):1128-1141.
7. LC Chu et al. The many faces of pancreatic serous cystadenoma: Radiologic and pathologic correlation. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2017;98:191-202.
8. Charville GW et al. Serous Neoplasms of the Pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:1134-1140.
9. Dietrich CF et al. Serous pancreatic neoplasia, data and review. *World J Gastroenterol* 2017;23(30):5567-5578.
10. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. *Gut* 2018;67:789-804.
11. Habashi S et al. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2019;15(1):38-47.

Endocardite infecciosa: uma revisão narrativa

Infective endocarditis: a narrative review

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2,3}

Davi Shunji Yahiro^{1,4}

Natali Souza da Silva^{1,5}

Brenda Ficheira Coelho Ribeiro^{1,4}

Julia Sales⁴

Mario Arthur Laranja^{1,4}

Evandro Tinoco Mesquita⁶

¹ Health, Sciences & Education Lab

² Departamento de Radiologia da Universidade Federal Fluminense - UFF (RJ)

³ Hospital Pró-Cardíaco, serviço de Medicina Nuclear

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF (RJ)

⁵ Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense - UFF (RJ)

⁶ Departamento de Medicina Clínica. Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense - UFF (RJ)

Correspondência

Claudio Tinoco Mesquita

Health, Science & Education Lab, Serviço de Radiologia, Hospital Universitário Antônio Pedro
Av. Marquês do Paraná, 303 – Centro
Niterói – RJ CEP: 24033-900
E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

RESUMO

A endocardite infecciosa, uma infecção grave do endocárdio, que é a camada interna do coração, pode ser causada por bactérias, fungos e outros microrganismos, e ocorre quando esses agentes invadem o coração, geralmente através da corrente sanguínea. A epidemiologia da endocardite infecciosa varia, com maior incidência em pacientes com fatores de risco, como doenças cardíacas preexistentes, próteses cardíacas e dispositivos implantáveis, uso de drogas ilícitas intravenosas e procedimentos invasivos. Os sinais e sintomas da endocardite infecciosa podem variar, dependendo da agudeza da infecção. Manifestações clínicas agudas podem incluir febre alta, calafrios, sudorese, dor no peito, fadiga e alterações no estado mental. Já as manifestações subagudas podem ser mais sutis, com febre intermitente, perda de peso, anemia e pequenas manchas na pele chamadas de petéquias. O diagnóstico de endocardite infecciosa é baseado em critérios clínicos, exames laboratoriais e exames de imagem. Os critérios de Duke, que levam em consideração os sinais e sintomas clínicos, resultados de exames laboratoriais e achados de imagem, são fundamentais para o diagnóstico. Outras ferramentas diagnósticas podem incluir ecocardiografia, hemoculturas e exames de imagem adicionais, como o SPECT-CT. O tratamento, muitas vezes, inicia-se de forma empírica e, estabelecida a etiologia, é modificado, a fim de se tornar mais específico ao patógeno. Em alguns casos, recorre-se ao tratamento cirúrgico para remover o tecido infectado ou reparar as válvulas cardíacas danificadas. O tratamento é individualizado, levando em consideração a gravidade da infecção, o agente causador e as condições clínicas de cada paciente. Em conclusão, a endocardite infecciosa é uma infecção grave do coração que pode ser causada por diversos agentes infecciosos. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e exames complementares, e o tratamento é complexo, envolvendo terapia antimicrobiana, tratamento cirúrgico e outras abordagens terapêuticas. É importante estar ciente dos fatores de risco, sinais e sintomas, bem como das opções de diagnóstico e tratamento dessa condição, a fim de promover um manejo adequado e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes afetados pela endocardite infecciosa.

Palavras-chave: Endocardite infecciosa; Diagnóstico; Tratamento

ABSTRACT

Infective endocarditis is a serious infection of the endocardium, which is the inner layer of the heart. It can be caused by bacteria, fungi, and other microorganisms, and occurs when these agents invade the heart, usually through the bloodstream. The epidemiology of infective endocarditis varies, with higher incidence in patients with risk factors such as pre-existing heart diseases, cardiac prostheses and implantable devices, intravenous drug use, and invasive procedures. The signs and symptoms of infective endocarditis may vary, depending on the acuteness of the infection. Acute clinical manifestations may include high fever, chills, sweating, chest pain, fatigue, and changes in mental status. Subacute manifestations may be more subtle, with intermittent fever, weight loss, anemia, and small skin spots called petechiae. The diagnosis of infective endocarditis is based on clinical criteria, laboratory tests, and imaging exams. The Duke criteria, which take into consideration clinical signs and symptoms, laboratory results, and imaging findings, are essential for diagnosis. Other diagnostic tools may include echocardiography, blood cultures, and additional imaging exams such as SPECT-CT. Treatment often starts empirically and is then modified to become more specific to the identified pathogen. In some cases, surgical treatment may be necessary to remove infected tissue or repair damaged heart valves.

Treatment is individualized for each patient, taking into consideration the severity of the infection, the causative agent, and the patient's clinical conditions. In conclusion, infective endocarditis is a serious infection of the heart that can be caused by various infectious agents. Diagnosis is based on clinical criteria and complementary exams, and treatment is complex, involving antimicrobial therapy, surgical treatment, and other therapeutic approaches. It is important to be aware of the risk factors, signs and symptoms, as well as the options for diagnosis and treatment of this condition in order to promote proper management and improve clinical outcomes for patients affected by infective endocarditis.

Keywords: Infective endocarditis; Diagnosis; Treatment

INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é definida como uma infecção, geralmente bacteriana, do endocárdio. Ela ocorre, principalmente, nas válvulas cardíacas, apesar de, em alguns casos, ocorrer no septo entre as câmaras cardíacas (o endocárdio mural) ou em dispositivos cardíacos implantáveis.⁽¹⁾

Entre os maiores desafios que o cardiologista pode encontrar na sua prática clínica está a dificuldade de formulação de suspeita clínica e a confirmação diagnóstica da EI. A utilização de regras clínicas como os Critérios de Duke e o Duke Modificado aumenta o sucesso diagnóstico e leva a melhores desfechos no manejo clínico. Porém alguns fatores como a infecção por germes atípicos, a presença de próteses valvares e de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis podem dificultar o diagnóstico de endocardite.^(2,3)

EPIDEMIOLOGIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

A incidência da EI é difícil de ser precisamente determinada visto os diferentes

critérios para diagnóstico,⁽¹⁾ porém a epidemiologia da endocardite infecciosa pode ser dividida entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento, tendo como maior diferença entre os grupos a prevalência de EI (17% e 77%) resultante de doença cardíaca reumática nos países em desenvolvimento.⁽⁴⁾ Nos países desenvolvidos, o patógeno geralmente é o *Staphylococcus* sp., e ao longo de cinco décadas os pacientes têm contraído EI cada vez mais idosos. Isso se deve ao aumento da expectativa de vida, do número de pessoas nos grupos de risco e da ocorrência de procedimentos invasivos.⁽⁵⁾ Já nos países em desenvolvimento, o patógeno geralmente é *Streptococcus*, e os pacientes geralmente são mais jovens, de 20 a 40 anos.⁽⁴⁾

A EI vem apresentando mudanças na sua epidemiologia, aumentando a sua incidência com morbidade e mortalidade elevadas. Nos Estados Unidos e na Europa, 16% a 30% dos casos são infecções de prótese valvar, e 25% a 35% dos casos de endocardite de válvula nativa são adquiridos dentro do hospital. No Brasil, a doença valvar em consequência da febre reumática ainda é um importante fator de predisposição à infecção, porém em países desenvolvidos a doença reumática é cada vez mais rara.^(1,2,6)

Pacientes com prótese valvar possuem maior risco de EI no primeiro ano e este risco diminui gradualmente para uma taxa baixa e estável. Além disso, o risco de EI em pacientes submetidos a implante percutâneo valvar não parece ser diferente quando

em comparação com cirurgia convencional, estimando-se que a incidência seja de 1,4 a 2,8 por 100 pacientes-ano no primeiro ano e 0,8 em cada um dos 4 anos seguintes.⁽²⁾ A EI relacionada a dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis corresponde a cerca de 10% dos episódios.⁽³⁾ Nesses casos, há uma taxa de mortalidade intra-hospitalar que varia de 6% a 14%, com mortalidade total de aproximadamente 20% em um ano.

FISIOPATOLOGIA DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Há quatro pontos críticos que devem ser sequencialmente cumpridos para o desenvolvimento e propagação da endocardite infecciosa. Os pontos são: dano do endotélio, passagem do patógeno para o espaço intravascular, aderência ao endocárdio e proliferação do patógeno.⁽⁶⁾

Condições cardíacas que causam turbilhonamento de fluxo sanguíneo (como cardiopatias congênitas cianóticas, prolapso da valva mitral e cardiomiopatias hipertróficas) predispõem à ocorrência de EI pelo dano decorrente de força mecânica.^(1,6) O dano também pode ocorrer devido a fatores inflamatórios ou senilidade (degeneração e calcificação das valvas). As valvas mais afetadas em ordem decrescente são a valva mitral, a valva aórtica e sobretudo a junção dessas duas valvas.⁽¹⁾

Em seguida, agregados plaquetários e de fibrina se desenvolvem no local do dano e formam vegetações estéreis. Se a bacteremia transitória ocorrer, a vegetação

que antes era estéril passa a ser bacteriana, e ocorre a proliferação. Cada espécie de agente infeccioso tem seu grau de adesão e de resposta às defesas endovasculares inatas do hospedeiro. Como a superfície das valvas e as vegetações são avasculares, a antibioticoterapia e a cicatrização se tornam mais difíceis.⁽⁶⁾ A Figura 1 ilustra o ciclo que envolve a fisiopatologia da endocardite infecciosa.

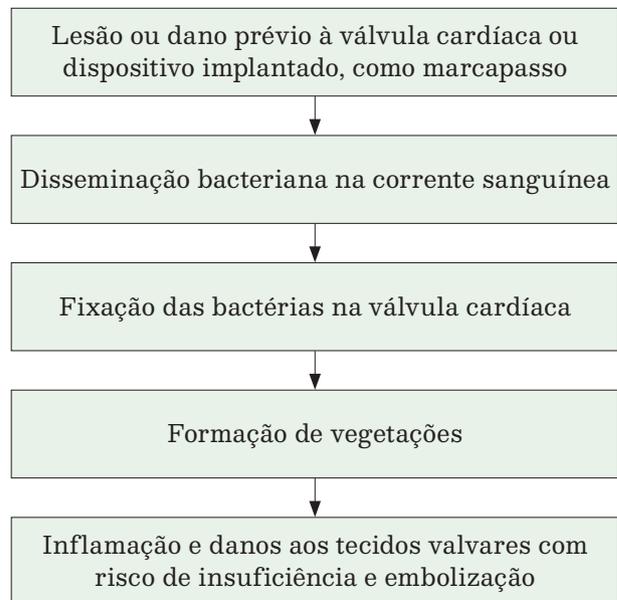


Figura 1

O ciclo da endocardite infecciosa começa com a disseminação das bactérias na corrente sanguínea a partir de uma fonte de infecção em outra parte do corpo. As bactérias podem se fixar em uma válvula cardíaca previamente danificada devido a problemas congênitos, doenças valvulares preexistentes ou danos causados por outras condições. A fixação das bactérias nas válvulas cardíacas leva à formação de vegetações, que podem crescer e causar danos às válvulas cardíacas, causando inflamação, destruição valvular e formação de êmbolos. Também podem ocorrer processos inflamatórios à distância em resposta à inflamação na corrente circulatória, como glomerulonefrite por depósito de imunocomplexos.

FATORES DE RISCO PARA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Os principais fatores de risco para EI são: episódio prévio de EI, doenças valvares, cardiopatias congênitas (CC), uso de drogas ilícitas por via intravenosa e a presença de prótese valvar ou de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis.⁽¹⁾

Em relação às CC, a incidência de EI pós-cirurgia varia entre 1,3% e 13,3%. Além disso, nas CC um alto risco de mortalidade, cerca de 6% a 14%.⁽³⁾ A recidiva ou reinfeção ocorre em 2,6% a 8,8% dos pacientes que sobrevivem à EI, com alta taxa de complicações e mortalidade.⁽³⁾

Outros fatores de risco notáveis são: doença renal terminal que necessita de hemodálises frequentes, *diabetes mellitus*, HIV, uso de drogas ilícitas injetáveis e a associação desses últimos dois fatores.^(1,4) Isso se deve às infecções recorrentes de acesso vascular e pelo grau de imunossupressão em cada uma dessas condições.⁽¹⁾

Há também situações e procedimentos de maior risco para EI, como procedimentos dentários que incluem a perfuração da mucosa oral e/ou região gengival e periapical do dente.⁽³⁾ O risco do desenvolvimento de EI pela bacteremia resultante do procedimento é maior em pacientes que já possuem os principais fatores de risco (CC, EI prévio e presença de prótese valvar/dispositivo implantável).⁽³⁾ No entanto, o risco de EI por procedimentos dentários ainda é baixo quando comparado ao risco

de EI associado aos cuidados de saúde hospitalar (resultante de procedimentos invasivos ou uso de materiais não biológicos implantados a longo prazo).⁽⁴⁾ Uma estratégia racional de prevenção é focar na educação de profissionais da saúde para a importância de medidas assépticas, em vez do foco em antibioticoterapia profilática para procedimentos dentários.⁽⁴⁾

AGENTES CAUSADORES DE ENDOCARDITE INFECCIOSA: BACTÉRIAS, FUNGOS E OUTROS MICRORGANISMOS

O endotélio valvar pode ser lesionado por ação mecânica, lesões prévias que deixam o tecido sensibilizado, tornando-o suscetível à adesão e proliferação de alguns microrganismos. As bactérias são responsáveis por 80% da ocorrência de EI, seguida por alguns fungos e outros microrganismos.⁽⁷⁾ Esses agentes estão presentes na pele, cavidade oral, trato geniturinário, trato gastrointestinal, além de outros sítios de origem onde, em condições ambientais normais, não causam problemas.⁽⁶⁾ Podem chegar ao tecido lesionado através de incisões cirúrgicas recentes, catéteres vasculares de demora e infecções sistêmicas. O mecanismo de adesão ao local sensibilizado realizado por bactérias consiste no entrelace das mesmas entre os feixes de fibrina que vão crescendo em camadas, fazendo com que as camadas externas protejam mecanicamente as mais internas da ação de células fagocíticas ou

mesmo de enzimas, resistindo aos fatores de proteção do sistema imune inato, onde encontram condições ideais de nutrição com baixa competição e se defendem da ação de alguns antimicrobianos usados para tratar bacteremias, sendo identificado em exames laboratoriais.⁽⁶⁾

Os agentes bacterianos relacionados podem ser: *Staphylococcus aureus*, atualmente visto como principal causador, *Streptococcus viridans* e *Enterococcus* spp., sendo estes os mais comumente encontrados no diagnóstico da EI; HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) é sigla que representa um grupo de bacilos Gram-negativos de crescimento lento.⁽²⁾ A identificação dos germes HACEK pode ser desafiadora, pois eles são parte da microbiota normal do trato respiratório superior e da cavidade oral, o que pode levar a resultados falsos negativos em culturas convencionais pelo seu crescimento bacteriano lento. Geralmente os germes do grupo HACEK são resistentes a múltiplos antimicrobianos, o que pode exigir a utilização de agentes antimicrobianos específicos com atividade contra esses patógenos. Um dos avanços mais notáveis com relação ao diagnóstico etiológico da endocardite é o uso da metagenômica. A metagenômica é uma técnica de sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês Next-Generation Sequencing) que permite o sequenciamento de todos os fragmentos de DNA ou RNA presentes em uma amostra clínica,

sem a necessidade de cultivo prévio dos microrganismos. A metagenômica permite a detecção de microrganismos que são de difícil ou impossível cultivo em meio de cultura convencional, como bactérias fastidiosas, bactérias intracelulares, fungos ou vírus. Isso é especialmente relevante na endocardite infecciosa, uma vez que os microrganismos causadores podem ser de difícil cultivo e requerem condições específicas para o seu crescimento.

Um ponto importante na avaliação de pacientes com suspeita de endocardite é uma possível correlação entre tatuagens, *piercings* e pessoas que fazem hemodiálise, pois existe uma lesão de pele que atua como porta de entrada das bactérias, através da manipulação vascular e do cateter.⁽⁸⁾

Os fungos mais relatados são: *Candida* spp., um fungo de cultivo em hemocultura que frequentemente gera crescimento suficiente para reconhecimento do mesmo; *Aspergillus* spp., um fungo de difícil cultivo, causando demora no diagnóstico; e *Histoplasma capsulatum*, que possui bom cultivo em hemocultura.⁽¹⁾ O diagnóstico de fungos é baseado na análise microscópica de morfologia e comportamento das colônias. Infecções fúngicas em geral são difíceis de diagnosticar e tratar, tornando, com frequência, necessária a remoção e substituição cirúrgica da valva. Esses agentes são causas comuns em pacientes com histórico de uso de drogas ilícitas injetáveis, uso prolongado de cateter vascular ou cirurgia recente de valva cardíaca.⁽²⁾

SINAIS E SINTOMAS DE EI: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS AGUDAS E SUBAGUDAS

A endocardite infecciosa pode se apresentar em situações clínicas muito variadas. Muitos são os fatores que podem alterar essa apresentação clínica, como a presença ou não de dispositivos intracardíacos, a presença ou não de doenças cardíacas preexistentes e o microrganismo causador.⁽⁹⁾ Além disso, a doença pode se manifestar de forma aguda e subaguda. No primeiro caso, a infecção progride rapidamente, com sintomas mais específicos e claros. Já no segundo, os sintomas são mais inespecíficos, com pouca febre, por exemplo, o que prejudica o diagnóstico.⁽³⁾ O tempo entre o início da doença e o aparecimento dos sintomas também pode variar de acordo com o tipo de endocardite infecciosa.⁽¹⁰⁾ Por isso, há uma complexidade na elaboração de uma suspeita clínica, resultando em erros diagnósticos frequentes. Atrasos no diagnóstico também são comuns, os quais podem resultar em prognósticos adversos e complicações, como embolia. Como a endocardite infecciosa é uma condição que tem aumentado sua prevalência, sendo muitas vezes fatal, é necessário construir um plano de ação cujo objetivo seja otimizar o tempo de diagnóstico, evitando desfechos adversos para os pacientes.

É fundamental ter atenção aos fatores de risco, como história anterior de endocardite infecciosa, realização de procedimentos invasivos, presença de cardiopatia congênita

e o uso de dispositivos intracardíacos. Algumas comorbidades também aumentam os riscos de desenvolver a doença, como *diabete mellitus*, câncer, doença renal crônica, doença hepática crônica, doença pulmonar crônica e doença periodontal.⁽²⁾ Essas situações podem predispor o paciente a adquirir endocardite infecciosa. Além disso, a incidência dessa condição aumenta com a idade e está mais presente no sexo masculino.⁽¹⁰⁾

Deve-se iniciar uma suspeita dessa doença em pacientes com febre associada a falta de apetite, perda de peso, sudorese noturna, mal-estar, calafrios, artralgias, sopro de regurgitação valvar e mialgia, sobretudo se também presentes um ou mais de um dos fatores de risco. Esses sintomas são indicativos para uma avaliação rigorosa, em busca de achados clínicos. Como a endocardite infecciosa tem manifestações diversas, nem sempre os sintomas aparecem de forma uniforme. Por exemplo, em até 10% dos pacientes a febre é inexistente e em até 15% dos pacientes o sopro não está presente.⁽³⁾ Por isso, é extremamente necessário se atentar a todos os sintomas e realizar uma avaliação minuciosa para qualquer suspeita dessa doença. Com relação aos achados clínicos, pode-se mencionar esplenomegalia, manchas de Janeway, nódulos de Osler, manchas de Roth, petéquias subconjuntivais e no palato e abscesso no rim, baço e na coluna vertebral.

Nesse sentido, como a história clínica da endocardite infecciosa pode ser tão variada e diferente, a inovação no diagnóstico na

área de microbiologia e imagem pode ser fator fundamental para um prognóstico mais positivo. Resolver a problemática do subdiagnóstico, tantas vezes fatal, requer inovação e aumento da eficácia dos métodos diagnósticos, fatores essenciais para reduzir os índices de mortalidade dessa que é uma das doenças mais mortais na Cardiologia e na Medicina.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA ENDOCARDITE INFECCIOSA

A endocardite infecciosa é uma infecção grave das válvulas cardíacas, que requer um diagnóstico preciso para um tratamento adequado. O diagnóstico dessa condição é desafiador, sendo frequente encontrarmos na clínica pacientes com quadro de febre de origem obscura por esta condição. As manifestações clínicas podem ser inespecíficas e variáveis. Para a confirmação do diagnóstico é fundamental a identificação dos agentes etiológicos.⁽³⁾

- **Anamnese e exame clínico:** A anamnese e o exame clínico devem ser minuciosos em todos os pacientes com suspeita de endocardite, incluindo história médica pregressa, presença de fatores de risco (como história de doenças cardíacas, uso de próteses valvulares, procedimentos odontológicos recentes, entre outros) e detecção de achados clínicos sugestivos de endocardite infecciosa (febre persistente, sopro cardíaco, embolia sistêmica, entre outros).
- **Exames laboratoriais:** Diversos exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico da endocardite infecciosa. Os principais exames a serem incluídos na avaliação dos pacientes incluem:
 - **Hemoculturas:** A hemocultura é considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico de endocardite infecciosa. A coleta de múltiplas amostras de sangue em momentos diferentes, antes do início do uso de antibióticos, aumenta a sensibilidade do exame. As hemoculturas positivas para bactérias, especialmente se obtidas de diferentes sítios de coleta, podem confirmar a presença de infecção bacteriana e identificar o agente causador.
 - **Exames laboratoriais:** Hemograma completo (HC), velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PC-R) são exames de rotina que podem auxiliar no diagnóstico da endocardite infecciosa. A presença de leucocitose, anemia, elevação da VHS e da PC-R podem ser indicativos de processo infeccioso em curso. A avaliação dos níveis séricos de biomarcadores, como procalcitonina e interleucina 6 (IL-6) pode ser útil no diagnóstico diferencial da endocardite infecciosa em relação a outras condições inflamatórias.
 - **Ecocardiografia:** A ecocardiografia é um exame fundamental no diagnóstico da endocardite infecciosa. A ecocardiografia transtorácica (ETT) é amplamente disponível e pode ser usada como primeira abordagem. A ecocardiografia

transesofágica (ETE), por sua vez, é mais sensível e específica, permitindo uma avaliação mais detalhada. A ETE é necessária em todos os casos de suspeita de EI em prótese valvar cardíaca (PVC) para avaliação da hemodinâmica valvar, detecção de vegetação, abscesso ou fístula. A detecção de vegetação pode ser extremamente difícil devido a artefatos decorrentes do material utilizado nas próteses valvares. A sensibilidade da ETE na detecção de EI em PVC varia de 82% a 96% em contraste com ecocardiografia transtorácica que tem uma sensibilidade de 17% a 36%.⁽¹¹⁾

- **Exames de imagem adicionais:** Outra situação bastante desafiadora é em caso de suspeita de EI em dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs)

como marcapassos e desfibriladores implantáveis. Estes DCEIs limitam a capacidade do ultrassom em avaliar os tecidos, porém a ecocardiografia deve ser mantida como o primeiro exame a ser solicitado para detecção de vegetações nos eletrodos ou nas valvas cardíacas, sendo a ETE superior à ecocardiografia transtorácica. Apesar de um exame positivo ser fortemente sugestivo de EI em pacientes com DCEIs, um ecocardiograma normal não afasta o diagnóstico de EI. Nestes casos os métodos auxiliares como a angiotomografia computadorizada e os exames de medicina nuclear, como a cintilografia com leucócitos marcados e a tomografia por emissão de pósitrons com 18F-FDG, são úteis como forma de elucidar o diagnóstico⁽¹²⁾ (Figuras 2 e 3).

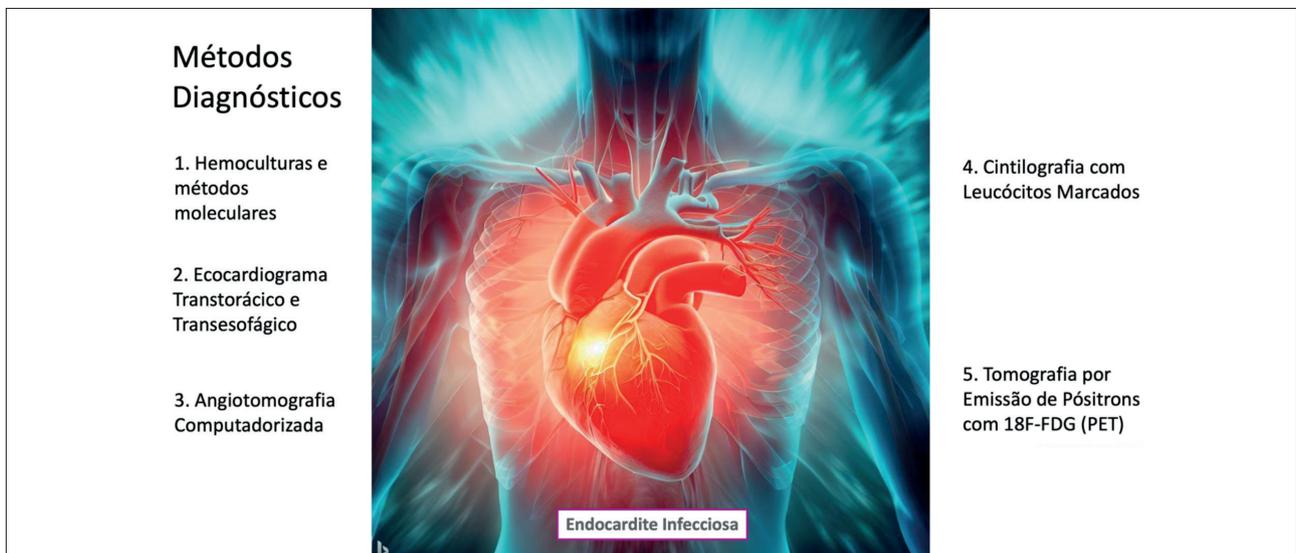


Figura 2

Métodos diagnósticos empregados no diagnóstico de endocardite infecciosa. O eixo principal da investigação é centrado nas hemoculturas e ecocardiografia. Nos casos complexos, como em pacientes com próteses valvares ou dispositivos implantáveis, o uso das técnicas de tomografia computadorizada e de medicina nuclear é amparado pelas novas diretrizes.

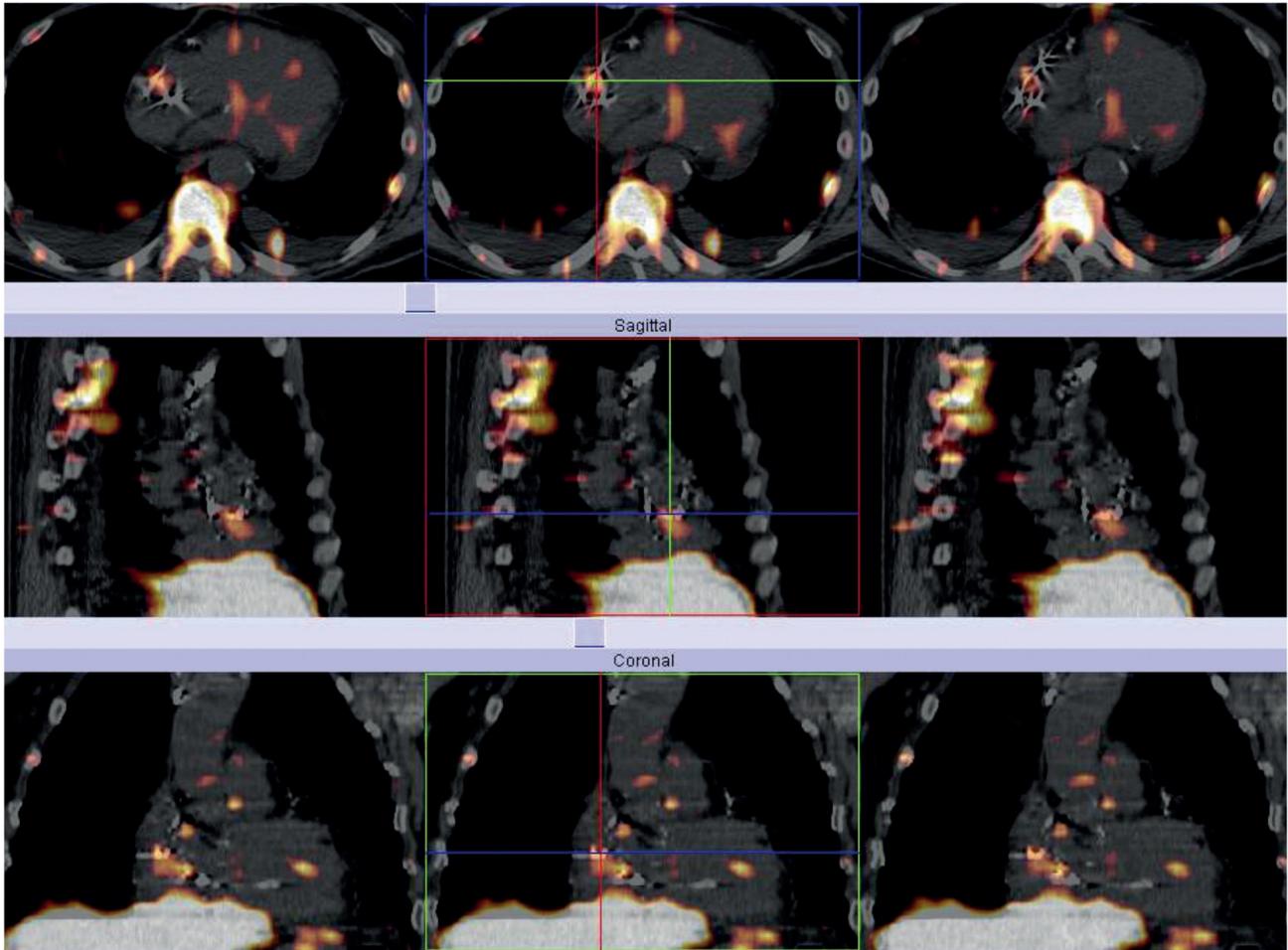


Figura 3

Cintilografia com leucócitos marcados com ^{99m}Tc em exame fusionado com tomografia computadorizada (SPECT-CT) demonstrando no cruzamento das linhas o acúmulo dos leucócitos na valva tricúspide. Neste caso foi confirmada uma endocardite infecciosa por *Staphylococcus aureus* na valva tricúspide.

TRATAMENTO DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

O tratamento da endocardite infecciosa é complexo e envolve uma combinação de terapia antimicrobiana e, em alguns casos, cirurgia cardíaca. As diretrizes atuais para o tratamento da EI são baseadas nas recomendações da American Heart Association (AHA), American Association for Thoracic Surgery (AATS) e da European Society of

Cardiology (ESC). Essas diretrizes recomendam uma abordagem personalizada, com base na gravidade da doença, no agente infeccioso e na presença de complicações. A fim de que se alcance essa abordagem da melhor forma possível, é necessária a participação de uma equipe multidisciplinar especializada em EI, de um centro de referência, a qual proporcionará os seguintes benefícios: indicação cirúrgica

precoce, terapia antimicrobiana específica com reduzida toxicidade, acesso a exames de alta complexidade, monitoramento eficaz de complicações e acompanhamento adequado. O uso dessa abordagem diminuiu aproximadamente pela metade a mortalidade em um ano.^(3,9,13)

Terapia antimicrobiana

O tratamento da endocardite infecciosa envolve terapia antimicrobiana prolongada, geralmente parenteral e por um período de 4 a 6 semanas. A escolha do antimicrobiano depende do agente infeccioso, da gravidade da doença e da sensibilidade aos antimicrobianos. A terapia, muitas vezes, inicia-se de forma empírica e, depois de estabelecida a etiologia, é modificada, a fim de se tornar mais específica ao patógeno.⁽²⁾

A escolha da abordagem antibiótica empírica na endocardite infecciosa depende de vários fatores, incluindo o perfil epidemiológico local, os fatores de risco do paciente, a suspeita de microrganismos causadores. Geralmente, a terapia antibiótica empírica deve ser iniciada o mais rápido possível após a suspeita de endocardite e adequada coleta de hemoculturas que vão nortear possíveis ajustes da antibioticoterapia. Algumas das opções mais comuns para antibióticos empíricos na endocardite são:

1. Combinação de beta-lactâmico (p. ex., penicilina, ceftriaxona) e aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina): Essa combinação é útil para casos de endocardite

por *Streptococcus* do grupo Viridans, *Streptococcus* do grupo Bovis, e *Enterococcus* spp., que são microrganismos frequentemente associados à endocardite. É importante ajustar as doses dos aminoglicosídeos com base na função renal do paciente.

2. Vancomicina: A vancomicina pode ser uma opção empírica em casos de suspeita de endocardite por *Staphylococcus*, incluindo o *Staphylococcus aureus*, que é um patógeno comum associado à endocardite, especialmente em pacientes com fatores de risco, como uso prévio de antibióticos, presença de próteses valvares, ou infecções relacionadas a dispositivos intravasculares.

Um pequeno ensaio clínico mostrou que a ciprofloxacina oral e a rifampicina tiveram taxas de cura semelhantes (89% e 90%, respectivamente), quando comparadas à terapia intravenosa convencional para EI à direita não complicada por *Staphylococcus aureus* em usuários de drogas ilícitas intravenosas, mas as toxicidades medicamentosas foram mais comuns no último grupo.⁽¹⁴⁾ O uso da gentamicina para o tratamento de EI por *S. aureus* sensível à oxacilina não é mais recomendado.^(9,15)

A terapia antimicrobiana parenteral ambulatorial (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy - OPAT) na EI é usada em pacientes estáveis infectados por um microrganismo sensível a antibioticoterapia

e com mais de duas semanas de internação, podendo ser iniciada mais cedo na infecção em valvas nativas por *Streptococci* oral ou *Streptococcus bovis*.^(9,2) Além disso, há o surgimento de novos tratamentos combinados, como o uso duplo de beta-lactâmicos e a combinação de daptomicina com beta-lactâmico, os quais provaram ser úteis para o tratamento de EI causada por enterococos, especialmente em pacientes nefropatas.^(9,16)

Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica para EI é indicada em casos de insuficiência cardíaca, sepsis não controlada, alto risco de embolismo, endocardite recorrente e pode melhorar a função cardíaca em sobreviventes. O tratamento cirúrgico mais frequente consiste em cirurgia de coração aberto sob circulação extracorpórea para reparar as válvulas afetadas, se possível, ou para substituí-las por válvulas mecânicas ou próteses biológicas.

Porém, ainda há risco de recorrência infecciosa, reinfecção e insuficiência cardíaca avançada após a cirurgia.⁽¹⁷⁾ A intervenção cirúrgica precoce, quando indicada por complicações valvares, é um importante fator para um bom prognóstico, além de reduzir a taxa de mortalidade hospitalar.^(2,18)

CONCLUSÃO

A endocardite infecciosa é uma das condições mais desafiadoras para o médico na sua prática clínica. A utilização de uma abordagem sistemática e embasada em evidências para a investigação diagnóstica e deflagração dos cuidados terapêuticos é essencial para bons resultados clínicos. A utilização de discussões em times multidisciplinares, avaliação clínica minuciosa e adoção de técnicas diagnósticas avançadas, quando necessário, aumentam o sucesso diagnóstico e levam a melhores desfechos no manejo clínico.

REFERÊNCIAS

1. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 1;2:16059. doi: 10.1038/nrdp.2016.59. PMID: 27582414; PMCID: PMC5240923.
2. Sousa C, Pinto FJ. Endocardite Infecciosa: Ainda mais Desafios que Certezas. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022 May;118 (Arq. Bras. Cardiol., 2022 118(5)):976–88. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20200798>
3. Habib, Gilbert et al. “2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM).” *European heart journal* vol. 36,44 (2015): 3075-3128.
4. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE, Peters G, Müller-Werdan U. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Jan;11(1):35-50. doi: 10.1038/nrcardio.2013.174. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24247105.
5. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 May;65(19):2070-6.

6. Chen E, Smith BJ, Marschalk N, Shah N. Epidemiology and pathophysiology of infective endocarditis. Kilic A, editor. *Infective Endocarditis*. Philadelphia: Elsevier; 2022 p. 1-23.
7. Quadros D, Fried H, Cesário P. A endocardite infecciosa e o tratamento periodontal em pacientes de risco. *Rev. bras. odontol.*, Rio de Janeiro, v. 66, n. 2, p.197-201, jul./dez. 2009.
8. Müller N, Breuer J, Adler K, & Freudenthal NJ. (2021). "Body modification: piercing and tattooing in congenital heart disease patients", decoration or disaster?-a narrative review. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(6), 1395–1402. <https://doi.org/10.21037/cdt-21-458>
9. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):31-35. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1. PMID: 31941729; PMCID: PMC6964163.
10. Long B, Koefman A. Infectious endocarditis: An update for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018 Sep;36(9):1686-1692. doi: 10.1016/j.ajem.2018.06.074. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30001813.
11. Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S, Petrovic J, Sacic D, Tadic M. Prosthetic valve endocarditis – A trouble or a challenge? *J Cardiol [Internet]*. 2019;73(2):126–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.08.007>
12. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima, RSL, Lopes RW, Chalela WA, Carreira LCTF, Araújo JRN, Mesquita CT, & Meneghetti JC. (2020). Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 114(2), 325–429. <https://doi.org/10.36660/abc.20200087>
13. Thomas J. Cahill, Larry M. Baddour, Gilbert Habib, Bruno Hoen, Erwan Salaun, Gosta B. Pettersson, Hans Joachim Schäfers, Bernard D. Prendergast, Challenges in Infective Endocarditis, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 69, Issue 3, 2017, Pages 325-344, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.066>.
14. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014 Mar 13;14:140. doi: 10.1186/1471-2334-14-140. PMID: 24624933; PMCID: PMC4007569.
15. Demonchy E, Dellamonica P, Roger PM, Bernard E, Cua E, Pulcini C. Audit of antibiotic therapy used in 66 cases of endocarditis. *Med Mal Infect*. 2011 Nov;41(11):602-7. doi: 10.1016/j.medmal.2011.08.003. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21924571.
16. Leone S, Noviello S, Esposito S. Combination antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis due to enterococci. *Infection*. 2016 Jun;44(3):273-81. doi: 10.1007/s15010-015-0836-0. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26324294.
17. Xu S, Li Z, Huang Q, Geng X, Sun L. [Surgical treatment of infective endocarditis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1998 Aug;36(8):464-5. Chinese. PMID: 11825440.
18. Weymann A, Borst T, Popov AF, Sabashnikov A, Bowles C, Schmack B, Veres G, Chaimow N, Simon AR, Karck M, Szabo G. Surgical treatment of infective endocarditis in active intravenous drug users: a justified procedure? *J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar 24;9:58. doi: 10.1186/1749-8090-9-58. PMID: 24661344; PMCID: PMC3994393.

Doença hepática gordurosa

Fatty liver disease

João Marcello de Araujo Neto

Professor de Hepatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Aline Moura Ferraz Pereira

Médica do Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ)

Correspondência

João Marcello de Araujo Neto

Rua Visconde de Pirajá, 351 - sala 614 - Ipanema

Rio de Janeiro – RJ - CEP: 22410-906

E-mail: joaomarcelloneto@gmail.com

IDENTIFICAÇÃO

62 anos, sexo feminino, casada, professora, natural de Angra dos Reis (RJ).

QUEIXA PRINCIPAL

Gordura no fígado.

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Durante exame de rotina solicitado pela ginecologista, fez ultrassonografia (US) de abdome, que evidenciou esteatose hepática. Refere que os exames de sangue recentes apresentam bom controle do diabetes e as enzimas hepáticas são normais. Durante a pandemia passou a lecionar em modelo remoto e ganhou 5kg nos últimos dois anos.

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Apresenta hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 diagnosticado há 10 anos e em tratamento farmacológico regular. Tem sobrepeso desde a adolescência. Hipotireoidismo diagnosticado há 5 anos em tratamento regular.

Realizou colecistectomia há 10 anos por cálculos.

Nega alergias.

Faz uso regular de: losartana 50mg 12/12h, hidroclorotiazida 25mg 1x/dia pela manhã, metformina 850mg 12/12h, dapaglifozina 10mg 1x/manhã, levotiroxina 25µg 1x/dia pela manhã.

HISTÓRIA FAMILIAR

Mãe apresentava hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM tipo 2, e faleceu de infarto agudo do miocárdio (IAM) aos 70 anos.

Pai apresentava obesidade e faleceu aos 80 anos por pneumonia bacteriana.

Irmão apresenta obesidade e HAS.

Irmã apresentou câncer (ca) de mama.

Tio apresentou câncer de cólon aos 70 anos.

HISTÓRIA SOCIAL

No momento, está sedentária, mas até 1 ano atrás praticava *beach* tênis, 3 vezes por semana. Nega tabagismo. Faz uso de cerveja nos dias em que não trabalha, em média 5 latas por final de semana. Refere bom sono, mas ronca à noite. Nega sonolência diurna. Tem trabalho muito estressante como professora do ensino fundamental. Refere sobrecarga de trabalho em duas escolas, das redes municipal e estadual. Nega uso de drogas ilícitas. Mora em casa de alvenaria com o esposo e dois filhos adolescentes.

EXAME FÍSICO

PA: 124 x 82 mmHg; FC: 80 bpm.

Peso: 89kg; Alt: 1,69m; Circunferência abdominal: 102cm.

Corada, hidratada, acianótica e anictérica.

Cabeça e pescoço sem alterações.

Aparelho respiratório: expansibilidade e elasticidade torácicas preservadas, frêmito tóraco-vocal e percussão normais. Murmúrio vesicular universalmente audível sem ruídos adventícios.

Aparelho cardiovascular: ictus tóxico, móvel e com tamanho habitual. Ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros.

Abdome: flácido, indolor e peristáltico. Fígado palpável a 1cm do rebordo costal direito, com bordas finas e indolor. Não se observam sinais de ascite. Espaço de Traube livre. Sem massas ou visceromegalias.

Membros inferiores: pulsos palpáveis e amplos; sem edemas.

Neurológico: normal.

EXAMES LABORATORIAIS

Hemoglobina 14,8g/dL, hematócrito 43%, leucócitos 4910/mL, plaquetas 200/mL.

Glicose de jejum 102mg/dL, HbA1c 7,0%, Colesterol total 250mg/dL, LDL 177mg/dL, HDL 35mg/dL, Triglicerídeos 190mg/dL, Ureia: 26mg/dL, Creatinina: 1,18mg/dL, ferritina 400ng/mL, TSH 4,0mUI/mL.

TGO 32 U/L (N: <40), TGP 33 U/L (N: <41), BT 0,6mg/dL, BD 0,3mg/dL, Gama-GT 105 U/L, Fosfatase alcalina 80 U/L, Albumina 4,2g/dL, Proteínas totais 7,3g/dL, INR 1,01.

Anti-HCV não reagente, HBsAg não reagente, Anti-HBs reagente, Anti-HBc IgG reagente, Anti-HAV IgG reagente.

ULTRASSONOGRAFIA DE ABDOME

Fígado com dimensões normais, contornos regulares, ecotextura heterogênea e aumento da ecogenicidade com moderada atenuação sonora, compatível com infiltração gordurosa hepática em grau moderado.

Ausência de dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas. Hepatocolédoco normal.

Vesícula biliar com paredes finas, sem cálculos em seu interior.

Baço e pâncreas normais. Demais órgãos sem alterações significativas.

EVOLUÇÃO

Trata-se de uma paciente com HAS e DM tipo 2 em tratamento regular com medicações orais. A pressão arterial e glicemia estão no alvo. Apresenta dislipidemia sem tratamento adequado e ganho de peso recente com IMC na faixa da obesidade. A paciente detectou esteatose hepática em exames de rotina recentes.

Durante a consulta médica, foram calculados escores de risco de fibrose hepática avançada:

- FIB-4: 1,73 (risco indeterminado)
- NAFLD fibrosis score: 2.75 (alto risco)

Foi solicitada estratificação de risco mais avançada através de elastografia hepática ultrassônica.

O resultado da elastografia foi compatível com ausência de fibrose significativa

(F0/F1 METAVIR) e esteatose moderada (S2; 33% a 66%).

A paciente foi orientada a promover mudanças alimentares com o objetivo de perda de peso e prática regular de exercícios físicos. Foi também iniciada estatina para manejo da dislipidemia. Foi solicitada polissonografia para investigar apneia do sono. Por fim, foram dadas também informações sobre risco de doença cardiovascular e solicitado um eletrocardiograma. A paciente foi agendada para retorno ambulatorial em 3 meses para avaliação das medidas de mudança do estilo de vida.

DISCUSSÃO

Trata-se de uma paciente com perfil muito comum no dia a dia de qualquer médico. Obesidade, DM, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica caminham juntas. Atualmente, estima-se que em torno de 1/3 da população brasileira tenha excesso de gordura no fígado.⁽¹⁾ Quando avaliamos os pacientes com DM tipo 2, a prevalência da doença hepática gordurosa ultrapassa 50% dos pacientes.⁽²⁾

É preciso que tenhamos um olhar atento sobre a doença hepática gordurosa e abandonemos o conceito de que se trata de uma enfermidade comum e inofensiva. Estima-se que, nos próximos anos, a doença hepática gordurosa se torne a maior causa de cirrose hepática e transplante hepático no Ocidente, ultrapassando as hepatites virais.

Diuturnamente, encontramos pacientes com cirrose que nunca foram rastreados para a doença hepática gordurosa e, infelizmente, são diagnosticados em estágios avançados de doença.

A doença hepática gordurosa não alcoólica engloba um espectro de apresentações variando desde os pacientes que apresentam apenas acúmulo excessivo de gordura no fígado (esteatose), passando por aqueles que desenvolvem balonização de hepatócitos e fenômenos inflamatórios teciduais (esteato-hepatite) até aqueles que apresentam graus progressivos de fibrose até o estágio mais avançado, a cirrose (Quadro 1).

Felizmente, a maioria dos pacientes com doença hepática gordurosa passará a vida inteira apenas com esteatose, sem progredir para esteato-hepatite ou fibrose. Contudo, embora sejam poucos que evoluam para esteato-hepatite e fibrose, como é uma doença de altíssima prevalência na população, o número de pacientes que terão cirrose devido à doença hepática gordurosa é muito grande.

Atualmente, há consenso entre *experts* de que todos os pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica necessitam de avaliação de risco para fibrose hepática. As ferramentas disponíveis para este fim são: escores de risco, elastografias e biópsia hepática.

Os escores de risco de fibrose avançada são cálculos feitos utilizando-se dados clínicos e laboratoriais que podem prever o risco de fibrose avançada/cirrose. São amplamente disponíveis na internet ou em calculadoras médicas. Os escores mais utilizados na prática cotidiana são: FIB-4, APRI e NAFLD *fibrosis score*. É importante salientar que estas ferramentas têm seu melhor desempenho no valor preditivo negativo de fibrose hepática avançada.

Outra ferramenta muito utilizada na prática são as elastografias ultrassônicas ou por ressonância. Trata-se de métodos que avaliam a rigidez hepática através de propriedades físicas. Sabe-se que o processo de formação de fibrose hepática promove aumento da rigidez do fígado. Através das técnicas de elastografia, é

Quadro 1

História natural da doença hepática gordurosa não alcoólica

Esteatose ⇒ Esteato-hepatite ⇒ Esteato-hepatite com fibrose ⇒ Cirrose

Glossário

Esteatose hepática: acúmulo excessivo de gordura hepática (>5%) em geral depositado como macro e microvacúolos nos hepatócitos.

Esteato-hepatite: associação da esteatose com balonização de hepatócitos e inflamação lobular.

Fibrose: processo de deposição de fibras colágenas no tecido hepático.

Cirrose: grau avançado de fibrose em que há desestruturação da arquitetura acinar hepática.

possível detectar estágios iniciais de fibrose quando o tratamento adequado pode evitar que o paciente evolua para fibrose avançada/cirrose. Na prática diária, as elastografias hepáticas ultrassônicas são as mais utilizadas pela simplicidade. São métodos não invasivos, indolores e de boa precisão quando realizados por profissionais experientes. As elastografias por ressonância magnética em geral são reservadas para pacientes com casos duvidosos através dos métodos ultrassônicos ou que já tem indicação de realizar RM por outra indicação.

A biópsia hepática ainda é considerada padrão ouro na avaliação da doença hepática gordurosa, mas é indicada na prática para casos especiais, uma vez que se trata de método invasivo com possibilidade de complicações. É uma ferramenta muito útil em pacientes em que se tem dúvida sobre a etiologia da doença hepática e também muito utilizada para aqueles que irão ingressar em *trials* clínicos. Ainda é o único método capaz de diferenciar a esteatose da esteato-hepatite.

A progressão da história natural da doença hepática gordurosa para esteato-hepatite e fibrose pode acontecer mesmo em pacientes com enzimas hepáticas normais. É preciso desfazermos o conceito de que pacientes com esteatose à ultrassonografia e enzimas hepáticas normais não necessitam de avaliação hepática. Estima-se que 1/3 dos pacientes que evoluem para cirrose podem ter enzimas hepáticas dentro da faixa

da normalidade ao longo de toda a vida. O *guideline* da Associação Americana de Diabetes deixa claro que nos pacientes com pré-DM ou DM, deve-se realizar avaliação hepática em todo paciente com a presença de esteatose em métodos de imagem ou aumento de enzimas hepáticas.⁽³⁾

O pilar principal do manejo dos pacientes com doença hepática gordurosa ainda é a perda de peso e a mudança do estilo de vida. Hoje, sabemos que a perda de peso maior do que 10% do peso corporal é capaz de reduzir ou normalizar o conteúdo de gordura no fígado, melhorar ou eliminar a esteato-hepatite e, até mesmo, promover redução da fibrose hepática.

Além disso, atualmente existem tratamentos farmacológicos capazes de melhorar a quantidade de gordura hepática e a esteato-hepatite. Os medicamentos com comprovação de obtenção destes desfechos são a vitamina E, pioglitazona e análogos de GLP-1. Existem estudos menores com os inibidores de SGLT2 que são promissores. As indicações de uso destes fármacos com objetivo de melhorar os desfechos da doença hepática gordurosa são para os pacientes que têm comprovação de esteato-hepatite e/ou fibrose. Para pacientes com esteatose sem esteato-hepatite e/ou fibrose, deve-se focar na mudança no estilo de vida.

Para casos de obesidade grave, a cirurgia bariátrica pode ser empregada com bons desfechos hepáticos. Atualmente, mesmo pacientes com cirrose (sem

hipertensão portal) podem ser submetidos à cirurgia bariátrica após avaliação hepática criteriosa.

O transplante hepático fica reservado a casos de cirrose descompensada.

Tão importante quanto o manejo da doença hepática gordurosa é entender que,

além dos desfechos hepáticos, a presença de gordura no fígado também é um importante marcador de risco cardiovascular. Então, fica a dica: estudemos o fígado dos nossos pacientes com esteatose hepática, mas não nos descuidemos de manejar o risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan;15(1):11-20.
 2. Journal of Hepatology 2019 vol. 71 j 793-801.
 3. Standards of medical care in diabetes 2023.
-

A revista “Medicina – Ciência e Arte”, publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina, tanto nas áreas clínicas quanto nas cirúrgicas. São publicáveis as colaborações que, enviadas à Secretaria do CREMERJ (Praia de Botafogo, 228 - Loja 119B - Botafogo - 22250-145 - Rio de Janeiro, RJ, e-mail: cienciaearte@crm-rj.gov.br), forem aceitas pelo Conselho Editorial e não tenham sido previamente publicadas. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa, de revisão/atualização, bem como relatos de casos comuns com evolução atípica ou de casos realmente raros, de relevância, a critério do Conselho Editorial.

Normas para publicação

A revista “Medicina – Ciência e Arte” adota as regras da Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals emitidas pelo International Committee for Medical Journal Editors, disponível na Internet (<http://www.icmje.org>).

Cada artigo deverá ser acompanhado de carta de submissão, assinada por todos os autores, indicando a intenção de publicá-lo na revista “Medicina – ciência e arte”. Esta carta deve informar que: a) o artigo não foi publicado previamente e não foi submetido para publicação em outra revista; b) todos os autores contribuíram de forma significativa para a informação ou material submetido para publicação; c) os autores não possuem interesse financeiro, direto ou indireto, associado com a publicação do artigo; d) a fonte de recursos extrainstitucionais, especialmente aquela fornecida por companhias comerciais, está indicada. Uma vez aceitos para publicação, os artigos passarão a ser propriedade da Revista e não poderão ser reproduzidos ou reimpressos total ou parcialmente sem a devida autorização por escrito dos editores.

Conflito de interesses

Qualquer conflito de interesses, principalmente acordo financeiro com companhias cujos produtos são citados no trabalho, deve ser claramente revelado

quando o trabalho for encaminhado para revisão. Se aceito, esta informação será publicada no artigo final.

Revisão por Pares

Todos os originais enviados para publicação na “Medicina – ciência e arte” são submetidos à revisão editorial. Normalmente, cada manuscrito é submetido de forma anônima pelo Editor a 3 Revisores (pelo menos 2). Se o Editor receber revisões conflitantes, o artigo é sempre enviado a 1 ou 2 Revisores adicionais, antes da decisão final do Editor. Se julgado necessário pelo Editor ou pelos Revisores, estudos estatísticos incluídos no manuscrito serão analisados por um especialista da área.

Artigos de revisão, avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico, são, em geral, escritos mediante convite por profissionais de reconhecida experiência em assuntos de interesse para os leitores. Metanálises estão incluídas nessa categoria. Autores não convidados podem também submeter previamente ao conselho editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Os artigos deverão estar escritos em português ou inglês, de acordo com a ortografia oficial.

Os trabalhos deverão ser digitados em espaço duplo, com margens de 3 cm e corpo de letra legível (nº 14, de preferência). Abreviaturas deverão ser evitadas, entretanto, as oficiais poderão ser utilizadas, sendo a primeira menção no texto completa, seguida da abreviatura. Gírias e expressões pouco comuns não são recomendadas. Drogas deverão ser mencionadas pelo nome químico. Na Folha de Rosto de todos os tipos de artigos encaminhados é imprescindível constar o título do artigo em português e inglês, um título curto de até 50 letras, nome dos autores, local de realização do trabalho e até 6 palavras-chave (key words). Um dos autores deve ser designado como Autor Correspondente e ser fornecido o seu endereço completo para correspondência, telefone e e-mail. Se o trabalho for financiado por instituição de pesquisa ou comercial, o nome da instituição deve ser mencionado.

Tipos de Colaboração

Artigos de Revisão e de Atualização

Somente serão aceitos para publicação quando solicitados pelo Corpo Editorial. Artigos de Revisão representam artigos que analisam criticamente os trabalhos mais recentes e de maior importância sobre determinado tópico. Artigos de Atualização representam a experiência e o ponto de vista do autor, reconhecido através de publicações internacionais, como expert em determinado tema. Devem ter Resumo e Palavras-chave.

Relato de Caso

Devem ser objetivos e precisos, contendo os seguintes itens: 1) Resumo e Unitermos; 2) Introdução; 3) Relato objetivo; 4) Discussão; 5) Conclusões; 6) Referências.

Figuras/Ilustrações

O número máximo será de 10 (dez) por manuscrito. Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras publicações devem indicar a fonte na legenda, assim como ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para tons de cinza na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Todas as figuras, bem como todas as imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos jpg ou tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida.

Tabelas

Deverão ser numeradas em algarismos arábicos e constar isoladamente em páginas separadas. Cada tabela deverá ter uma legenda. As tabelas deverão ser mencionadas no texto através de algarismos arábicos, e numeradas consecutivamente.

Referências Bibliográficas

Deverão ser numeradas de modo consecutivo, na ordem em que são inicialmente mencionadas no texto. Identificar as referências no texto através de números arábicos entre parênteses. Não deverá ser incluído material não publicado e comunicações pessoais na lista de referências; se for absolutamente necessário, mencione estas citações no corpo do texto. As citações pessoais devem ser restringidas ao mínimo. Para as abreviaturas dos nomes das revistas, refira-se à "List of Journals Indexed in Index Medicus" (www.nlm.nih.gov). Nas referências deverão constar os nomes de todos os autores. Quando existirem mais de 6 autores, liste os 6 primeiros, seguido de et al. Deverão constar a página inicial e a página final de cada artigo e capítulo de livro. Utilizar o estilo de apresentação de acordo com os exemplos a seguir:

Artigos de Periódicos e Revistas

Paterson RF, Lifshitz DA, Kuo RL, Siqueira Jr TM, Lingeman JE: Shock wave lithotripsy monotherapy for renal calculi. *Int Braz J Urol.* 2002; 28:291-301.

Holm NR, Horn T, Smedts F, Nordling J, de la Rossete J: Does ultrastructural morphology of human detrusor smooth muscle cell characterize acute urinary retention? *J Urol.* 2002; 167:1705-9.

Livros: Sabiston DC: *Textbook of Surgery.* Philadelphia, WB Saunders. 1986; vol. 1, p. 25.

Capítulos de Livros: Penn I: Neoplasias in the Allograft Recipient. In: Milford EL (ed.), *Renal Transplantation.* New York, Churchill Livingstone. 1989; pp. 181-95.

A revista se reserva o direito de não aceitar os originais que não estiverem dentro das normas, assim como propor modificações, de acordo com a análise dos Revisores e do Corpo Editorial.



CREMERJ

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

