

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 2 | número 2 | 2023

ISSN 2764-7064 (impresa)

ISSN 2764-7072 (online)

MEDICINA

Ciência e Arte

Publicação científica trimestral do CREMERJ

volume 2 | número 2 | 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 Cunha 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

Walter Palis Ventura

Primeiro Vice-Presidente

Luiz Fernando Nunes

Segundo Vice-Presidente

Marcelo Veloso Peixoto

Secretário Geral

Yuri Salles Lutz

Primeiro Secretário

Ricardo Farias Júnior

Segundo Secretário

Sylvio Sergio Neves Provenzano

Tesoureiro

Joel Carlos Barros Silveira Filho

Diretor de Sede e Representações

Luiz Zamagna

Primeiro Tesoureiro

Roberto de Castro Meirelles de Almeida

Corregedora

Ana Cristina Russo Marques Vicente

Vice-Corregedor

Benjamin Baptista de Almeida

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 Radiologista – o médico da coxia Radiologist – the physician of the wings <i>Marta Carvalho Galvão</i>
09	ARTIGO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE Carta do I Fórum de Atenção Integral à Saúde das Médicas - CREMERJ I Forum of Integral Attention to Health - CREMERJ female doctors letter <i>Conselheiras do CREMERJ</i>
13	ARTIGOS DE REVISÃO/REVIEW ARTICLES Doença do Refluxo Gastroesofágico Gastroesophageal reflux disease <i>Luiz J. Abrahão Junior</i>
25	Hepatite alcoólica Alcoholic hepatitis <i>Bernardo da Cruz Junger de Carvalho, Fernanda Pereira Barbosa, Litelton Marcos Meneses Carvalho Filho, Maria Carolina Fonseca Coelho, Matheus Ribeiro Monteiro, Thauan Gonzaga Oliveira de Paula, Victor Hugo de Oliveira Magalhães</i>
42	Esteatose Pancreática Pancreatic steatosis <i>José Galvão-Alves, Bruna Cerbino de Souza, Marta Carvalho Galvão</i>
55	Heterogeneidade da Síndrome de Sjogren: Estado da arte para a prática clínica Heterogeneity of Sjogren's Syndrome: The state of the art for clinical Practice <i>Mirhelen Mendes de Abreu</i>
77	Tromboembolismo venoso no climatério Venous thromboembolism in the climacteric <i>André Luiz Malavasi Longo de Oliveira, Filipe Kleinman Fiorelli, Gabriel Amim Fiorelli, Henrique Amim Fiorelli, Marcos Arêas Marques, Bernardo Cunha Senra Barros, Stênio Karlos Alvim Fiorelli, Rossano Kepler Alvim Fiorelli</i>
87	CASO CLÍNICO / CASE REPORT Uso tardio de fibrinolítico em empiema pleural em paciente pediátrico: relato de caso Late use of fibrinolytics in pleural empyema in a pediatric patient: case report <i>Annestella de Lima Pinto, Dianne Maria Rodrigues Frota Prado, Bethânia Souza Duarte, Diego de Araújo Queiroz, Andréa Akemi Sato Haussmam, José Paulo Rocha Sampaio, Ricardo Vianna de Carvalho, Edmo Dutra Franco, Ana Paula Pereira Guerra Franco</i>
93	INSTRUÇÕES AOS AUTORES/AUTHORS INSTRUCTIONS

Radiologista – o médico da coxia

Radiologist – the physician of the wings

Marta Carvalho Galvão | Médica Radiologista

O exercício da Radiologia apresenta uma série de particularidades que tornam o radiologista um profissional pouco compreendido por seus pares não especialistas. Ouvimos por vezes anedotas que sugerem ser o radiologista um profissional virtual, trabalhando de forma solitária e a portas fechadas.

Na maioria das situações, são os nossos próprios colegas médicos que nos referenciam seus pacientes para o atendimento radiológico. O contato radiologista/paciente é usualmente mais rápido do que uma consulta clínica, mas, por outro lado, bastante intenso, visto que o paciente percebe que ao final de um exame por imagem teremos geralmente um veredicto em resposta a uma questão médica, que pode representar, por exemplo, a presença de uma neoplasia de maior ou menor gravidade ou a definição de um desfecho cirúrgico ou não, uma vez que ele percebe que, literalmente, o vemos por dentro.

Quando trabalhávamos apenas com a radiologia convencional, recebíamos com maior frequência a visita dos colegas, pois para eles era mais compreensível entender uma imagem em projeção bidimensional e tinham, usualmente, mais experiência acumulada com a radiografia, de modo geral.

Hoje os métodos seccionais, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, têm maior complexidade na avaliação das imagens, que exige uma compreensão mais apurada do ponto de vista técnico, anatômico e fisiopatológico.

Somos considerados especialistas extremamente técnicos, como se isto excluísse a necessidade do contato humano e a compreensão sobre o que o acompanha, como as expectativas, ansiedades e o medo do diagnóstico, que, quase invariavelmente, resulta do procedimento.

Evolução, inovação e incorporação de novas tecnologias é desejável, no entanto não deve substituir a sensibilidade, o tato e a experiência que nenhum algoritmo seria capaz de aferir. Não há como robotizar emoções, sem que haja prejuízo no entendimento do sofrimento humano, que é individual, intransferível e sempre exigirá a presença de outro humano.

Como professora universitária sou frequentemente questionada pelos graduandos em medicina sobre qual o grau de proximidade do radiologista com os pacientes, pergunta fruto de um preconceito que os afastam da escolha da Radiologia como especialidade. Talvez a Radiologia seja a especialidade que mais absorva médicos de outras áreas, seja pela falta de contato prático prévio com nossas atividades, ou provavelmente porque descubrem a sedução da imagem mais tardiamente.

O radiologista trabalha sob a pressão do imediatismo do diagnóstico e da elaboração de um laudo, que por sua vez necessita ter sua redação em ambiente favorável – silencioso, confortável e, preferencialmente, solitário.

Somos frequentemente interrompidos, em nossa atividade diária, por colegas que, no desejo incontrolável, porém compreensível, de auxiliar seu paciente, adentram em nossas salas, sem perceberem que estamos absortos e compenetrados na interpretação de um exame que gera centenas de imagens que precisam ser avaliadas em diversos planos de reconstrução e diferentes janelas de densidades. Uma vez interrompido este trabalho, temos que retornar ao início do processo, uma vez que esta tarefa exige de nós a dinâmica de associar clínica, anatomia e fisiopatologia.

Somos, assim, vistos como “médicos da coxia”, que trabalham numa sala solitária, por vezes em penumbra. Não compreendem a magia que existe em “reconstruir um paciente” que foi fatiado, seja pela máquina, seja pelo não radiologista que, invariavelmente, omite dados clínicos relevantes por deduzirem que radiologistas apenas veem “figuras”, quando na verdade trabalhamos utilizando as informações clínicas para formalizar um laudo que seja compreensível, informativo e capaz de ajudar a mudar a história e evolução de uma enfermidade.

Há muitas imagens semelhantes que geram interpretações diferentes e que variam conforme cada paciente, o que torna único cada exame.

Letras legíveis, correta identificação do paciente, evitar uso de siglas não consagradas pelo uso cotidiano, informar sobre o uso de medicamentos que possam sofrer interferência ou interferir no uso dos meios de contraste, relacionar exames relevantes para o quadro clínico, são condições que não apenas impactam a segurança do paciente, mas também contribuem para um diagnóstico mais assertivo.

Em tempos de judicialização do ato médico, há colegas que professam a medicina defensiva, que a meu ver traz sérias limitações na comunicação entre os colegas. O radiologista pode apenas fornecer uma informação descritiva, que pouco ajuda o médico assistente, ou, de outra forma, atuar como um agente colaborativo na decisão que pode curar ou amenizar as mazelas. Isto envolve comprometimento, responsabilidade, experiência e consciência de sua função na equipe transdisciplinar de saúde.

Os radiologistas são como cicerones no hospital e deveriam manter as portas abertas. No entanto, há que haver entendimento por parte dos clínicos no sentido de que, da mesma forma que aguardamos o final de uma consulta em curso para abordá-los, também precisamos cumprir nossa tarefa ao final de um turno, o que inclui concentração para avaliação sistemática das inúmeras imagens geradas e elaboração correta do laudo, que uma vez carimbado, torna-se um documento médico legal. Nessa etapa, qualquer distração – por exemplo, trocar o lado direito pelo esquerdo – pode trazer transtornos irremediáveis. Precisamos que entendam, da mesma forma, que não é respeitoso adentrar a sala de ultrassonografia sem permissão, porque além de interromper o procedimento, estamos por vezes realizando um exame que expõe o paciente e é ético respeitar o pudor e direito à privacidade destes.

Não haveria por que um médico ter diferentes condutas estando no atendimento público ou praticando a medicina privada.

Os custos elevados na área de saúde geram uma série de algoritmos e “appropriatness”, principalmente na área de imagem, visando reduzir gastos, no entanto não podemos deixar de considerar o conflito de interesses envolvidos nas esferas pública e privada. A relação interpessoal entre médico e seu cliente deve ser feita com isenção de interesses outros que não o de gerar sempre benefício para o protagonista – o paciente.

De nada interessam as estatísticas a um paciente em particular que é um “ponto fora da curva” e, portanto, merece um cuidado individualizado.

O Serviço de Imagem serve a todo o Hospital, e, portanto, a todos os especialistas, exigindo que tenhamos familiaridade com as mais diversas patologias especializadas, sendo por vezes desafiador assimilar particularidades em termos de vocabulários e procedimentos restritos a determinadas áreas, como procedimentos cirúrgicos específicos, o que deve ser considerado pelos colegas.

A Radiologia pode agilizar ou retardar diagnósticos e procedimentos, dependendo da otimização de seu uso, interferindo diretamente no funcionamento de um Hospital. Considerar as indicações dos métodos, evitar repetir exames desnecessários mediante diálogo com o radiologista, são meios viáveis para que possamos ser um setor integrativo entre as diversas unidades clínico-cirúrgicas.

É na coxia, portanto, onde se define a maioria das condutas e também dos desfechos de doenças e doentes.

Carta do I Fórum de Atenção Integral à Saúde das Médicas - CREMERJ

I Forum of Integral Attention to Health - CREMERJ female doctors letter

Ana Cristina Russo Marques Vicente¹
Ana Cristina Baptista da Silva Figueiredo¹
Beatriz Rodrigues Abreu da Costa¹
Célia Regina da Silva¹
Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹
Katia Telles Nogueira¹
Margareth Martins Portella¹
Mariangela Barbi Gonçalves¹
Renata Christine Simas de Lima¹
Zelina Maria da Rocha Caldeira¹

¹ Conselheira do CREMERJ

* As autoras escreveram esta Carta em nome das médicas que representaram as Sociedades citadas ao final do artigo.

Correspondência

CREMERJ

Praia de Botafogo (228), loja 119b - Botafogo

Rio de Janeiro-RJ CEP: 22250-145

E-mail: gmoliveira@crm-rj.gov.br

INTRODUÇÃO

Nos últimos onze anos, o número de médicas no Brasil quase dobrou. Em 2011, o Brasil tinha 141 mil médicas, e em 2022 esse número aumentou para 260 mil.⁽¹⁾ Conforme o estudo "Demografia Médica no Brasil 2023", até 2024 as mulheres serão maioria entre os médicos do país, cerca de 50,2%, com previsão de crescimento de 118% para médicas contra 62% para médicos, entre 2023 e 2035. A especialidade médica com maior representatividade feminina é a dermatologia, com 77,9% de mulheres, seguida pela pediatria, com 75,6%, alergia/imunologia e endocrinologia/metabologia, ambas com 72,1%, e ginecologia e obstetrícia, geriatria, hematologia e hemoterapia e genética médica, todas com cerca de 60%. Por outro lado, as mulheres são minoria em todas as especialidades cirúrgicas, representando menos de um quarto do total de especialistas. Vale ressaltar que as médicas têm um rendimento médio anual 36,3% inferior ao dos médicos, segundo dados das declarações prestadas à Receita Federal no ano-base de 2020.⁽¹⁾

Segundo dados estatísticos atualizados em outubro de 2023 pelo Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro (CREMERJ), destaca-se uma predominância de médicas em relação a médicos no estado. O levantamento contabilizou 37.471 médicas *versus* 35.194 médicos. Em uma análise mais detalhada das especialidades médicas, observa-se forte presença de médicas em áreas específicas: a pediatria conta com 3.114 médicas, seguida da clínica médica com 1.931, ginecologia e obstetrícia com 1.637, dermatologia com 1.199, medicina do trabalho com 1.061 e, por

fim, anestesiologia com 933 profissionais femininas. Ao considerar a distribuição por faixa etária, os dados revelam que 13% das médicas têm idade entre 20 e 29 anos, 27,3% estão na faixa de 30 a 39 anos, 20,4% entre 40 e 49 anos, 15,2% na faixa de 50 a 59 anos, 13,8% entre 60 e 69 anos e 8,2% têm idade entre 70 e 79 anos.

É crucial abordar uma questão alarmante que vem afetando as médicas em nosso meio: a agressão física. Com base nos dados fornecidos sobre a agressão física sofrida por médicas e registrada no portal do CREMERJ, algumas observações merecem destaque. As médicas que enfrentaram agressão física têm idades variando de 27 a 68 anos, ressaltando que a agressão não se limita a uma faixa etária específica, afetando médicas em diferentes etapas de suas carreiras. Nota-se uma concentração expressiva de agressões nas faixas etárias dos 20 aos 40 anos. As idades de 33 e 42 anos apresentam o maior número de ocorrências, cada uma com 5 registros. Apesar da concentração mencionada, observa-se que as agressões estão amplamente distribuídas, indicando um problema generalizado e não limitado a uma faixa etária específica.

OBJETIVO

O objetivo principal deste documento é promover a melhoria da saúde integral das médicas e aprimorar suas condições de trabalho. Pretende-se estabelecer um grupo permanente de discussão que assumam um

papel de liderança nas políticas de saúde no Brasil. Outro objetivo é proporcionar aos gestores uma compreensão abrangente sobre a relevância de implementar a saúde integral para as médicas, assegurando o equilíbrio entre bem-estar físico, mental e social. Além disso, é vital adotar práticas preventivas contra doenças e valorizar a atuação da mulher na medicina.

PREÂMBULO

Considerando-se que um estudo publicado no periódico JAMA, envolvendo 7.680 residentes de medicina de emergência nos EUA, reportou que 45,1% dos residentes informaram exposição a algum tipo de maus-tratos no local de trabalho (por exemplo, discriminação, abuso ou assédio) e 2,5% indicaram ter pensamentos suicidas no último ano, e que esses achados foram semelhantes em relação a gênero e raça/etnia.⁽²⁾ Ressaltando-se ainda que quase 50% dos residentes de medicina interna relataram maus-tratos, predominantemente por parte de pacientes e familiares, e que 12,8% dos residentes (1 em cada 4 mulheres residentes) denunciaram assédio sexual, que se associou ao esgotamento, isolamento e desgaste na força de trabalho médico.⁽³⁾

Reportando que estudo realizado com médicas brasileiras, durante a pandemia da COVID-19, demonstrou que 61,6% apresentaram sinais de burnout, com exaustão emocional, sentimentos negativos frequentes e insatisfação com a capacidade de trabalho.

As médicas brasileiras também relataram boa qualidade de vida (71,7%), satisfação com sua saúde (55%), mas sentimento de não aproveitarem plenamente a vida (64,8%). Elas consideraram satisfatórios os seguintes aspectos: sono, 62,9%; capacidade de realizar tarefas diárias, 54,7%; aptidão para o trabalho, 64,4%; relações pessoais, 57,7%; apoio de amigos, 61%; condições do lar, 84%; e acesso à saúde, 81,4%. Adicionalmente, apenas 36,6% consideraram sua vida sexual satisfatória e cerca de 94% relataram, pelo menos ocasionalmente, sentimentos negativos.⁽⁴⁾

Enfatizando-se que a presença de mulheres na ciência representa, atualmente, 28% dos pesquisadores globalmente, de acordo com a UNESCO, e 49% no Brasil. Ao observar que menos de um quarto dos palestrantes em eventos científicos é constituído de mulheres e considerando a baixa representatividade feminina nos ensaios clínicos, propõe-se a realização de fóruns para debater medidas custo-efetivas visando reduzir essas desigualdades no curto e longo prazo, bem como políticas afirmativas para acelerar a representatividade feminina na ciência e nos estudos clínicos.⁽⁵⁾

Finalmente, reconhecendo a importância das sociedades médicas e suas associações como agentes cruciais para mudanças de paradigma e agregação de diversos parceiros, sugere-se que essas entidades tomem a iniciativa na criação de documentos que sirvam como ferramentas impulsionadoras de resultados.⁽⁶⁾

DELIBERAÇÕES

1. Implementação de programas de orientação sobre assédio, burnout e saúde mental.
2. Orientação e apoio às médicas na escolha de especialidades cirúrgicas e intervencionistas.
3. Realização de análises críticas das estatísticas de saúde e implementação de registros que avaliem e mensurem os agravos à saúde das médicas, visando melhorar o planejamento das ações estratégicas de saúde.
4. Elaboração e sugestão de políticas governamentais que promovam condições e ambientes adequados para redução da exposição a riscos ocupacionais.
5. Rede de apoio institucional para acolher médicas durante a gestação e licença maternidade.
6. Garantia da segurança das médicas no ambiente de trabalho e orientações sobre situações de abuso, risco e violência.
7. Desenvolvimento de projetos colaborativos através de sociedades de especialidades, associações médicas e outras instituições que agreguem diferentes saberes para a redução de desigualdades entre gêneros.
8. Fornecimento do mais alto nível de educação médica continuada, promoção de intercâmbio técnico-científico, cultural e social entre médicas do Brasil e do mundo, e estímulo ao conhecimento científico para ampliar a participação das médicas nas ciências e em eventos científicos das áreas de saúde e ciências correlatas.

9. Criação da **Comissão Cremerj Mulher**, que atuará nas unidades de saúde do Estado do Rio de Janeiro, promovendo ações educativas sobre saúde da médica e sobre assédio.

10. Estímulo a uma maior participação das médicas nas Diretorias Executivas das Entidades Representativas e em movimentos associativos, visando equidade de direitos e remuneração em diversos aspectos da carreira médica.

REFERÊNCIAS

1. Scheffer, M. et al. Demografia Médica no Brasil 2023. São Paulo, SP: FMUSP, AMB, 2023. 344 p. ISBN: 978-65-00-60986-8.
2. JAMA Network Open. 2021;4(8): e2121706.doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21706
3. JAMA Intern Med. 2023;183(3):269-271. doi:10.1001/jamainternmed.2022.6108
4. Oliveira GMM, Lemke VG, Paiva MSMO, Mariano GZ, Silva ERGA, Silva SCTFD, et al. Women Physicians: Burnout during the COVID-19 Pandemic in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2022 Jul 11:S0066-782X2022005010204. doi: 10.36660/abc.20210938.
5. Women in Science _UNESCO UIS; Disponível em <https://uis.unesco.org/en/topic/women-science>. Consulta realizada em 24 de outubro de 2023.
6. Oliveira GMM, Negri FEFO, Clausell NO, Moreira MCV, Souza OF, Macedo AVS, Marino BCA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia – Carta das Mulheres. Arq. Bras. Cardiol. 2019;112(6):713-4.

Representantes das Sociedades Médicas

Representante	Sociedade
Adriana Rodrigues Libório dos Santos	SNCRJ
Aline Saré de Melo	SNCRJ
Ana Claudia Pinto de Souza	SBOT-RJ
Ana Lucia Eiras	SRAD-RJ
Ana Rosa Castellões dos Santos	SOPERJ
Claudia da Silva Lunardi	SGORJ
Danielle Brandao e Souza	SOCERJ
Fernanda Vaisman Balieiro	SBEM
Flavia Lucia Conceicao	SBEM-RJ
Georgia Saldanha de Souza	ABMT
Gina Mancini de Almeida	SBACV
Joana Acar Silva	SOPTERJ

Representante	Sociedade
Julia Gaio Assumpção	SBOT-RJ
Karen Faggioni de Marca Seidel	SBEM-RJ
Laura Maria Campello Martins	ABMT
Maria Cristina Meira Ferreira	SOCIERJ
Maria Ines Perello Lopes Ferreira	ASBAI-RJ
Maria Luiza Oliva Alonso	ASBAI-RJ
Maria Marta Tortori	SOPERJ
Maria Nazareth Ramos Silva	SOPERJ
Michelle Nehme Tuffy Felipe	CIMJ
Nadja de Sousa Ferreira	ABMT
Tania Maria de Sousa Jaeger	SBDJRJ

Doença do Refluxo Gastroesofágico

Gastroesophageal reflux disease

Luiz J. Abrahão Junior

Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ
Membro Titular da FBG e SOBED
Presidente da Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva e Neurogastroenterologia

Correspondência

Luiz J. Abrahão Junior

Rua Visconde de Pirajá, 550/sala 1103 - Ipanema
Rio de Janeiro – RJ CEP: 22410-002
E-mail: ljabrahao@gmail.com

RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), considerada uma das afecções mais prevalentes em todo o mundo, compromete de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. Suas manifestações clínicas incluem pirose e regurgitação (sintomas típicos) e sintomas atípicos como dor torácica, tosse, manifestações otorrinolaringológicas (rouquidão, pigarro, laringite) e asma, dentre outras. Do ponto de vista endoscópico, é classificada em não erosiva, erosiva e complicada, quando ocorre ulceração, estenose ou metaplasia intestinal (esôfago de Barrett). O principal mecanismo fisiopatológico é o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (EEI), e a presença de hérnia hiatal pode agravar a doença. O principal método diagnóstico é a endoscopia digestiva alta, sendo necessário em alguns casos duvidosos o emprego da esofagomanometria e pHmetria esofágica de 24 horas. O tratamento baseia-se em medidas comportamentais e em anti-secretores, sendo estes últimos representados pelos inibidores da bomba de prótons e, mais recentemente, os bloqueadores da bomba de potássio. Em raros casos a cirurgia antirrefluxo está indicada.

Palavras-chave: doença do refluxo gastroesofágico, esofagite.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD), considered one of the most prevalent conditions worldwide, significantly impair the quality of life. Its clinical manifestations include heartburn and regurgitation (typical symptoms) and atypical symptoms such as chest pain, cough, otorhinolaryngological manifestations (hoarseness, throat clearing, laryngitis) and asthma, among others. From an endoscopic point of view, it is classified as non-erosive, erosive and complicated, when ulceration, stenosis or intestinal metaplasia occurs (Barrett's esophagus). The main pathophysiological mechanism is transient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) and the presence of hiatal hernia may aggravate the disease. The main diagnostic method is upper gastrointestinal endoscopy, and in some doubtful cases it is necessary to use esophageal manometry and 24h esophageal pH-metry. Treatment is based on behavioral and antisecretory measures, the latter being represented by proton pump inhibitors and, more recently, potassium pump blockers. In rare cases, anti-reflux surgery is indicated.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, esophagitis.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), considerada uma das afecções mais prevalentes em todo o mundo, compromete de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. Estima-se que a doença afete cerca de 12% da população brasileira,⁽¹⁾ representando significativo problema de saúde pública visto o elevado custo em exames complementares e medicamentos.

Trata-se de uma afecção crônica que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico causa sintomas incomodativos ou complicações, sendo sintomas incomodativos aqueles definidos pelos pacientes.⁽²⁾

Suas manifestações clínicas incluem a pirose e regurgitação (sintomas típicos) e sintomas atípicos como dor torácica, tosse, manifestações otorrinolaringológicas (rouquidão, pigarro, laringite) e asma, dentre outras.

Do ponto de vista endoscópico classifica-se a DRGE em não erosiva, erosiva e complicada, quando ocorre ulceração, estenose ou metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) (Figura 1).

O tratamento da DRGE deve ser individualizado, baseando-se no tipo de sintoma de apresentação (típico *vs.* atípico) e na presença de lesões em órgãos alvo (doença não erosiva, erosiva e complicada), tendo como

objetivos o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões quando presentes, a prevenção de complicações como a estenose péptica ou a progressão do esôfago de Barrett para câncer e a prevenção das recidivas.

FISIOPATOLOGIA

Três principais mecanismos estão relacionados ao desenvolvimento de DRGE: relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (EEI), hipotensão do esfíncter inferior e alteração da barreira anatômica antirrefluxo decorrente de hérnia hiatal.

Os relaxamentos transitórios do EEI constituem o mecanismo mais importante em indivíduos com pressão basal do EEI normal. Representam relaxamentos espontâneos, não relacionados à deglutição e com duração prolongada (>10s) quando comparados aos relaxamentos pós-deglutição.

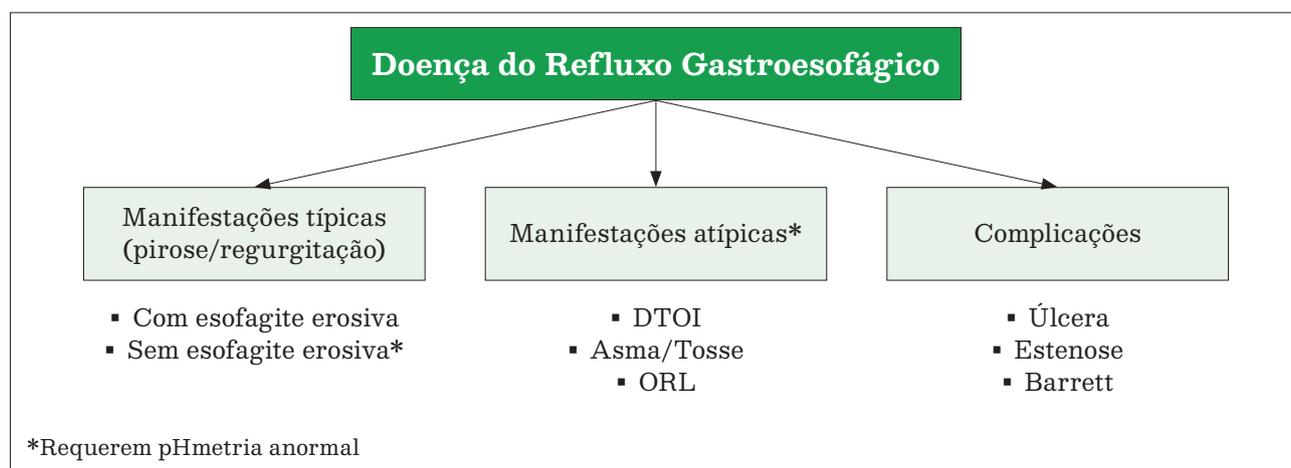


Figura 1

Espectro da DRGE⁽³⁾

São mediados pelo nervo vago e podem ser iniciados pela distensão do fundo gástrico ou ao assumir a posição ortostática. Podem ser inibidos por agonistas de receptores GABA tipo B (baclofen), constituindo um novo alvo no tratamento da DRGE.

Hipotensão do esfíncter inferior ocorre quando a pressão basal se encontra abaixo de 10 mmHg, sendo pouco comum em pacientes com DRGE. Hipotensão transitória pode ocorrer em resposta a alguns alimentos (café, gordura, carminativos), tabaco, distensão gástrica, medicamentos. Refluxo livre (não relacionado ao aumento da pressão abdominal) ocorre quando a pressão basal do EEI se encontra abaixo de 4 mmHg.

O EEI possui dois componentes anatómicos: o extrínseco, representado pela crura diafragmática, e o intrínseco, representado pela camada muscular esofágica a este nível. A presença de hérnia hiatal se correlaciona com DRGE mais grave por dois grandes motivos: pela perda do componente extrínseco do EEI, tornando a barreira antirrefluxo falha principalmente durante períodos de aumento da pressão intra-abdominal, e por aumentar o número de relaxamentos transitórios do EEI.

Outros fatores associados a maior prevalência de DRGE são obesidade, gravidez e uso de estrógenos.

Disfunção na depuração esofágica também foi descrita na esofagite de refluxo. Pacientes com esofagite erosiva apresentam maior tempo de exposição esofágica ao ácido

por redução da depuração secundária a distúrbios motores esofágicos e redução da produção de saliva.

Mais recentemente surgiu o conceito da bolsa ácida, uma região abaixo da cárdia presente no período pós-prandial cujo pH é extremamente ácido, não tamponado, e que fica disponível para refluir nos momentos de relaxamentos transitórios do EEI.⁽³⁾

DIAGNÓSTICO

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

Cerca de 40% dos pacientes com DRGE desenvolvem esofagite, não havendo correlação entre a gravidade dos sintomas típicos (pirose e regurgitação) e a intensidade da esofagite.⁽⁴⁾

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

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

Dentre as classificações propostas, a mais utilizada é a de Los Angeles⁽⁵⁾ (Figura 2).

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

A esofagografia apresenta baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DRGE, sendo utilizada, sobretudo, para detalhamento anatômico em pacientes com hérnias de hiato grandes ou complexas ou portadores de estenose de esôfago.⁽⁶⁾

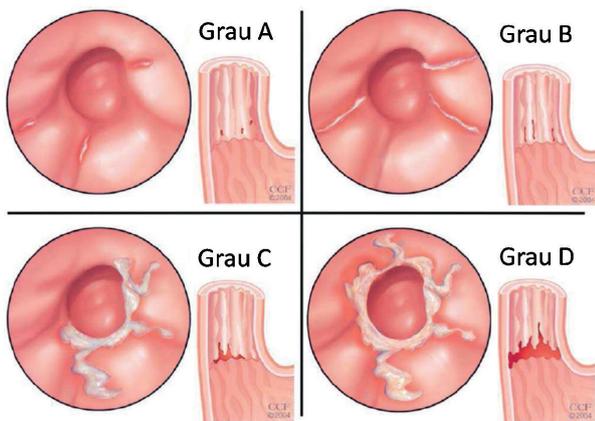


Figura 2
Classificação de Los Angeles

Também tem grande utilidade na avaliação pré-operatória, permitindo melhor planejamento cirúrgico.

A esofagomanometria, ou manometria de alta resolução, possui indicações limitadas nos pacientes portadores de DRGE, não sendo utilizada para fins de diagnóstico da DRGE.⁽⁷⁾

Uma das grandes indicações é na localização do esfíncter inferior para posicionamento do cateter de pHmetria, fornecendo também importantes informações prognósticas (pacientes com hipotensão acentuada do esfíncter inferior geralmente apresentam doença mais grave e de pior prognóstico) e na avaliação para cirurgia antirrefluxo (auxilia no diagnóstico diferencial com outras doenças motoras do esôfago, como acalasia ou esofagopatia esclerodérmica, e na avaliação da peristalse do corpo esofágico para prevenção da disfagia pós-operatória).⁽⁷⁾

A *pHmetria prolongada* permite a identificação de pacientes com exposição ácida normal ou anormal e estabelece se existe relação temporal entre os sintomas e os eventos de refluxo ácido (índice de sintomas).

A *pHmetria prolongada* é essencial para o diagnóstico de DRGE. Uma *pHmetria* normal com índice de sintomas positivo foi caracterizada pelo Consenso de Roma IV como hipersensibilidade esofágica a refluxo. Nos pacientes com *pHmetria* normal e índice de sintomas negativo, sem resposta aos antissecretores, o diagnóstico de pirose funcional se impõe.⁽⁸⁾

A *impedância-pHmetria* esofagiana *prolongada*, um método de monitoração surgido mais recentemente, permite a detecção de outros tipos de refluxo e avalia suas características físicas e químicas. Define, portanto, se o material refluído é líquido, gasoso ou misto, ácido ou não ácido. Em um grupo de pacientes com pirose, sem uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), a proporção de indivíduos com endoscopia normal, pHmetria normal, a associação positiva entre sintoma e refluxo não ácido exclusivamente é pequena (12%). A utilidade

da impedância-pHmetria é maior quando realizada em pacientes sob uso de medicação antissecretora, especialmente para os sintomas de tosse e regurgitação, valorizando-se o índice de sintomas que é positivo entre 25% e 50% dos pacientes, sendo a maioria deles relacionados a refluxo não ácido.

Recentemente um grupo de experts definiu os critérios empregados para o diagnóstico conclusivo, inconclusivo ou negativo para DRGE, o chamado consenso de Lyon, atualmente na segunda revisão (2.0)⁽⁹⁾ (Figura 3).

	DRGE não confirmada Endoscopia, pHmetria por telemetria, pHmetria ou impedância-pHmetria, mar Sem IBP			DRGE confirmada endoscopia, pHmetria por telemetria, pHmetria ou impedância-pHmetria, mar com IBP	
	ENDOSCOPIA	pH ou IMP-pH	MAR	ENDOSCOPIA IMP-pH	
Conclusivo para DRGE	Esofagites Graus B, C, D, Barrett longo, Estenose péptica	Tempo de exposição ácida > 6% em 24h ou ≥ 2 dias em estudo sem fio			Esofagites graus B, C, D, Barrett longo, estenose péptica tempo de exposição ácida > 4% no. episódios > 80
Limitrofe ou inconclusivo	Esofagites Graus A	Tempo de exposição ácida 4-6% 24h ou em estudo sem fio ≥ 2 dias No. episódios 40-80			Esofagites graus A exposição ácida 1-4% episódios refluxo 40/80 dia impedância basal 1500-2500
Evidência que apoia/acrescenta	Hérnia hiatal Escore histopatológico Microscopia eletrônica	Índice sintomas Refluxo >80 Impedância basal ou PSPWI baixos	JEG hipotensa hérnia hiatal hipomotilidade esofágica / aperistalse		Hérnia hiatal impedância basal < 1500 índice de sintomas positivo
Evidência contra DRGE		Tempo de exposição ácida < 4% nos episódios de refluxo > 40 ou impedância basal > 2500			Tempo de exposição ácida < 1% nos episódios de refluxo < 40 ou impedância basal > 2500

Figura 3
Consenso de Lyon 2.0⁽⁹⁾

TRATAMENTO

Medidas comportamentais

As medidas comportamentais devem ser instituídas a todos os pacientes com DRGE, como medida adjuvante ao tratamento farmacológico, e incluem a perda de peso, evitar deitar-se duas horas após as refeições, interromper o uso de álcool e fumo, elevar a cabeceira da cama em 15cm, evitar alimentos e medicamentos que reduzem a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI) e irritantes da mucosa (Tabela 1).⁽⁷⁾

Em relação à posição corporal durante o sono, foi demonstrado que o decúbito lateral esquerdo se associa à redução dos episódios de refluxo e do tempo total de exposição ácida quando comparado ao decúbito lateral direito, posição prona e supina.⁽¹⁰⁾

Tratamento farmacológico

Apesar do grande avanço ocorrido no tratamento clínico da DRGE nas últimas três décadas, o tratamento ideal capaz de reverter permanentemente as alterações

Tabela 1

Alimentos e medicamentos a serem evitados na DRGE

Reduzem a pressão basal do EEI	Irritantes de mucosa
Alimentos e Bebidas	Alimentos e Bebidas
Gordura	Frutas cítricas
Chocolate	Tomate
Alho/cebola	Alimentos condimentados
Carminativos (menta, hortelã, pimenta)	Café, colas, chá, cerveja
Álcool	Medicamentos
Fumo	AAS
Medicamentos	Anti-inflamatórios não hormonais
Progesterona	Tetraciclina
Teofilina	Quinidina
Anticolinérgicos	Potássio
Diazepam	Ferro
Meperidina	Alendronato
Nitratos	Zidovudina
Bloqueadores dos canais de cálcio	

fisiopatológicas da DRGE, isto é, aumentar a pressão basal do esfíncter inferior reduzindo seus relaxamentos transitórios, melhorar o clareamento esofágico e a resistência mucosa, aumentar o esvaziamento gástrico e neutralizar a acidez gástrica, está longe de ser atingido.

O tratamento clínico atualmente disponível se baseia na supressão ácida gástrica, tornando o refluxato menos tóxico para a mucosa, o que pode ser atingido empregando-se fármacos antissecretores, que incluem os antagonistas H₂ e inibidores da bomba de prótons, associados a medidas comportamentais e em situações especiais aos procinéticos.

Antiácidos

As atuais preparações antiácidas geralmente são compostas da associação entre hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio e carbonato de cálcio, existindo também formulações à base de bicarbonato de sódio, sucralfato e alginato.

Esta classe de medicamentos promove rápido alívio da pirose, mas com efeito pouco duradouro (30-60 minutos), o que exige frequentes tomadas.

Embora mais eficazes que placebo no alívio dos sintomas,^(11,12) nenhum estudo demonstrou serem medicamentos eficazes na cicatrização da esofagite.

Seu uso estaria indicado na doença não complicada, sem esofagite, com sintomas leves e infrequentes.

Seus principais efeitos colaterais são diarreia, nas formulações que contenham hidróxido de magnésio, e constipação nos antiácidos compostos apenas por hidróxido de alumínio.

Procinéticos

Os procinéticos atuam melhorando o esvaziamento gástrico, aumentando a pressão basal do esfíncter inferior e melhorando o clareamento esofágico, efeitos teoricamente desejáveis no tratamento da DRGE. No entanto, os poucos ensaios clínicos disponíveis empregando isoladamente os procinéticos atualmente disponíveis no tratamento da DRGE demonstraram apenas discreto benefício no alívio dos sintomas, à custa de fortes efeitos colaterais.

Representam este grupo a metoclopramida, a bromoprida e a domperidona (Tabela 2).

A metoclopramida, antagonista dopaminérgico, foi avaliada no tratamento da DRGE em poucos e pequenos estudos que demonstraram superioridade no controle dos sintomas em relação ao placebo, na dose de 10mg 4 vezes ao dia.⁽¹³⁾ Quando comparada aos antagonistas H₂, foi menos eficaz no controle dos sintomas e cicatrização da esofagite.⁽¹⁴⁾ Sua utilização é limitada pelos seus efeitos colaterais, que incluem sonolência, agitação, sintomas motores, distonia, depressão e discinesia tardia.⁽¹⁵⁾

Domperidona é um antagonista dopaminérgico que não atravessa a barreira

hematoencefálica e, portanto, não possui os efeitos indesejados da metoclopramida, à exceção de galactorreia e ginecomastia que podem ocorrer em alguns pacientes. Pequenos estudos comparando a eficácia da domperidona com antagonistas H2 demonstraram eficácia semelhante no controle dos sintomas e cicatrização da esofagite, sem que houvesse benefício adicional na associação entre eles.⁽¹⁶⁾

A cisaprida, um agonista 5HT₄, não está mais disponível no mercado, tendo sido associada a mais de 300 casos de arritmia cardíaca e 80 óbitos.⁽¹⁵⁾

Os procinéticos, apesar do baixo poder de cicatrização de esofagite em relação aos fármacos antissecretores mais potentes, têm seu lugar na prática clínica em pacientes portadores de DRGE que apresentem associação com sintomas dispépticos ou de constipação intestinal.

Antagonistas dos receptores H2

Considerados os fármacos de escolha do tratamento da DRGE antes do advento dos IBPs, compreendem a cimetidina, ranitidina, nizatidina e famotidina (Tabela 2). Estes medicamentos atuam bloqueando os receptores de histamina 2 presentes na membrana baso-lateral da célula parietal e assim reduzindo a secreção ácida. São particularmente mais eficazes na inibição ácida durante o período noturno, quando apresentam maior duração antissecretora que no período diurno.⁽¹⁷⁾

Sua eficácia no controle sintomático é de 50% a 75%,⁽¹⁸⁾ atingindo taxas de cicatrização de até 80% nos graus I e II e apenas 30% a 50% nos graus III e IV.^(19,20)

Possuem rápido início de ação, sendo recomendados, combinados ou não, aos antiácidos para o rápido alívio sintomático em pacientes com pirose episódica.⁽¹⁷⁾

São fármacos seguros, com incidência inferior a 4% de efeitos adversos, destacando-se confusão mental em idosos com

Tabela 2

Medicamentos usualmente empregados no tratamento da DRGE

Medicamento	Dose usual
Procinéticos	
Metoclopramida	10mg 6/6h
Bromoprida	10mg 8/8h
Domperidona	10mg 8/8h
Antagonistas H2	
Cimetidina	200 a 800mg/dia
Ranitidina	150 a 600mg/dia
Famotidina	20 a 40mg/dia
Nizatidina	300 a 600mg/dia
Inibidores da bomba de prótons	
Omeprazol	40mg/dia
Lanzoprazol	30mg/dia
Rabeprazol	20mg/dia
Pantoprazol	40mg/dia
Esomeprazol magnésio	40mg/dia
Pantoprazol magnésio	40mg/dia
Dexlanzaprazol	60mg/dia

o uso de ranitidina injetável e interações medicamentosas com a cimetidina e em menor grau com a ranitidina, pela indução do citocromo P450 (efeitos que não ocorrem com a nizatidina e famotidina), elevando os níveis séricos de fenitoína, procainamida, teofilina e varfarina, por exemplo.⁽²¹⁾

Taquifilaxia ou tolerância foi demonstrada em vários estudos, podendo ocorrer após a segunda semana de tratamento, reduzindo a eficácia destes medicamentos no controle da DRGE a longo prazo.⁽²²⁾ A ranitidina teve sua comercialização suspensa em 2020 por contaminação com nitrosaminas.

Inibidores da Bomba de Prótons

Representam potentes antissecretores disponíveis para o tratamento da DRGE, atingindo alívio sintomático e cicatrização da esofagite em 85% a 95% dos casos, o que é superior ao desempenho dos antagonistas H₂.⁽²³⁾

Seu potente efeito antissecretor se justifica por atuar bloqueando a via final da secreção ácida, isto é, a enzima H⁺/K⁺ ATPase, localizada na membrana apical da célula parietal.

São ingeridos como pró-drogas, que sofrem ativação após a acidificação do pH do canalículo secretor durante a ativação da célula parietal, à qual se liga irreversivelmente. Portanto, devem ser administrados preferencialmente antes das refeições, quando atingirão níveis séricos que coincidirão com a ativação das células parietais.

Se for necessário o uso de dose dupla, a segunda dose deve ser administrada antes do jantar em vez de ao deitar.

Todas as formulações disponíveis demonstram eficácia similar no controle dos sintomas e de cicatrização da esofagite, com algumas diferenças farmacológicas, entre elas interações medicamentosas ou tempo para início de ação.⁽²⁴⁾

Todos os representantes desta classe de medicamentos podem apresentar, quando administrados em dose única matinal, um fenômeno chamado escape ácido noturno, em que ocorre recuperação da secreção ácida (pH <4 por pelo menos 1 hora contínua) no período noturno. O significado clínico para este fenômeno permanece desconhecido, tendo sido superestimado por alguns autores, já que apenas 15% dos pacientes que apresentam este fenômeno apresentarão refluxo esofágico.⁽²⁵⁾ Este fenômeno talvez seja importante em pacientes com DRGE grave/complicada ou naqueles com esôfago de Barrett, sendo controlado com a adição de uma dose noturna de antagonista H₂ ou do próprio IBP.

Outro fenômeno raro descrito nos IBPs é o de resistência, que representa uma reação idiossincrásica capaz de reduzir seu poder antissecretor. Esta condição deve ser considerada em pacientes que falham no controle sintomático e de cicatrização mesmo após atingir o máximo na hierarquia antissecretora, tendo sido excluído o escape ácido noturno, e que pode ser solucionada com a troca do IBP.⁽²⁵⁾

Bloqueadores dos canais de potássio

Uma nova classe de antissecretores, os PCABs ou bloqueadores dos canais de potássio, foi lançada no Brasil em 2021, sendo seu único representante a vonoprazana. Se destacam pela completa absorção mesmo quando administrados com alimentos, pelo rápido início de ação visto que são ingeridos como fármacos ativos; pela maior potência quando comparados a IBPs, pois atingem concentrações elevadas no interior das células parietais, estabelecendo sua ação mesmo em células inativas e ligando-se de forma reversível às bombas H⁺ / K⁺. Utilizam via alternativa de metabolismo ao nível do citocromo P450 (CYP3A4 em vez do CYP2C19) não estando sujeita à variabilidade de metabolismo ao nível dos citocromos (rápidos metabolizadores *versus* lentos metabolizadores).

Em um estudo clínico que comparou vonoprazana na dose de 20mg uma vez ao dia com lansoprazol 30mg uma vez ao dia demonstrou superioridade da vonoprazana comparada ao IBP na cicatrização da esofagite erosiva, o que foi mais marcante nas esofagites mais graves (graus C e D de Los Angeles).^(26,27)

O tratamento cirúrgico está indicado nos pacientes com DRGE complicada (estenose, úlcera, Barrett, adenocarcinoma) e naqueles sem doença complicada que, por alguma razão (pessoal, intolerância, financeira), não podem dar continuidade ao tratamento medicamentoso (desde que tenham respondido satisfatoriamente ao tratamento clínico, inclusive os com manifestações atípicas cujo refluxo foi devidamente comprovado) ou em que o uso do IBP como tratamento de manutenção é exigido para o controle da doença, principalmente em menores de 40 anos.⁽²⁸⁾

REFERÊNCIAS

1. Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol* 2005;42(2):122-7, doi:S0004-28032005000200011[pii]/S0004-28032005000200011
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900-20; quiz 1943, doi:AJG630 [pii]10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
3. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121(4):775-83, doi:10.1053/gast.2001.27997
4. Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(28):4291-9, doi:10.3748/wjg.v11.i28.4291
5. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45(2):172-80, doi:10.1136/gut.45.2.172
6. Saleh CM, Smout AJ, Bredenoord AJ. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(2):195-200, doi:10.1111/nmo.12457

7. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010;47(1):99-115, doi:S0004-28032010000100017 [pii]
8. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.012
9. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut* 2023, doi:10.1136/gutjnl-2023-330616
10. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, et al. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2069-73, doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01279.x
11. Farup PG, Weberg R, Berstad A, et al. Low-dose antacids versus 400 mg cimetidine twice daily for reflux oesophagitis. A comparative, placebo-controlled, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(3):315-20.
12. Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(4):401-6, doi:10.3109/00365528909093066
13. McCallum RW, Fink SM, Winnan GR, et al. Metoclopramide in gastroesophageal reflux disease: rationale for its use and results of a double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1984;79(3):165-72.
14. Guslandi M, Testoni PA, Passaretti S, et al. Ranitidine vs metoclopramide in the medical treatment of reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 1983;30(3):96-8
15. Maton PN. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy. *Cleve Clin J Med* 2003;70 Suppl 5(S51-70, doi:10.3949/ccjm.70.suppl_5.s51
16. Masci E, Testoni PA, Passaretti S, et al. Comparison of ranitidine, domperidone maleate and ranitidine + domperidone maleate in the short-term treatment of reflux oesophagitis. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11(10):687-92.
17. Lowe RC, Wolfe MM. The pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2004;50(3):227-37.
18. Sontag SJ. The medical management of reflux esophagitis. Role of antacids and acid inhibition. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19(3):683-712.
19. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, et al. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991;151(12):2394-400.
20. Tytgat GN, Nicolai JJ, Reman FC. Efficacy of different doses of cimetidine in the treatment of reflux esophagitis. A review of three large, double-blind, controlled trials. *Gastroenterology* 1990;99(3):629-34, doi:10.1016/0016-5085(90)90947-y
21. Feldman M, Burton ME. Histamine₂-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. 1. *N Engl J Med* 1990;323(24):1672-80, doi:10.1056/NEJM199012133232405
22. Colin-Jones DG. The role and limitations of H₂-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 1(9-14, doi:10.1111/j.1365-2036.1995.tb00778.x
23. Chiba N. Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterol* 1997;11 Suppl B(66B-73B).
24. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23(7):998-1017, doi:10.1016/s0149-2918(01)80087-4
25. Katz PO, Anderson C, Khoury R, et al. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(12):1231-4, doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00419.x

26. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(6):685-95, doi:10.1111/apt.13331
 27. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(2):240-51, doi:10.1111/apt.13461
 28. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010;47(1):99-115, doi:10.1590/s0004-28032010000100017
-

Hepatite alcoólica

Alcoholic hepatitis

Bernardo da Cruz Junger de Carvalho¹
Fernanda Pereira Barbosa²
Litelton Marcos Meneses Carvalho Filho²
Maria Carolina Fonseca Coelho²
Matheus Ribeiro Monteiro²
Thauan Gonzaga Oliveira de Paula²
Victor Hugo de Oliveira Magalhães²

¹Médico do Setor de Gastro-hepatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado – RJ (HFSE–RJ) e Membro titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia

²Médico(a) residente do setor de Gastro-hepatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado – RJ (HFSE–RJ)

Correspondência

Bernardo da Cruz Junger de Carvalho
 Rua Sacadura Cabral 178, Saúde
 Rio de Janeiro – RJ CEP: 20221-903
 Tel: 2291-3131 ramal 3313
 E-mail: bcjcarvalho@gmail.com

RESUMO

O transtorno relacionado ao uso de álcool é uma das principais causas de doença hepática avançada, hospitalização e morte relacionadas ao fígado em todo o mundo. A hepatite alcoólica grave é a entidade clínica associada à esteato-hepatite pelo álcool, com alta mortalidade em curto prazo. Até então, a corticoterapia tem sido o tratamento padrão, porém com eficácia limitada e muitos efeitos colaterais. Nenhum outro tratamento tem consistentemente mostrado benefício na sobrevida. Neste artigo, serão revisados os conceitos atuais sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da hepatite alcoólica grave.

Palavras-chave: hepatite alcoólica; hepatite alcoólica grave; insuficiência hepática aguda-sobre-crônica

ABSTRACT

Alcohol-related disorder is a leading cause of advanced liver disease, liver-related hospitalization and death worldwide. Severe alcoholic hepatitis is the clinical entity associated with alcohol steatohepatitis with high short-term mortality. So far, corticosteroid therapy is the standard treatment, but it has limited efficacy and many side effects. No other treatment has consistently shown a survival benefit. In this article, current concepts on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of severe alcoholic hepatitis will be reviewed.

Keywords: alcoholic hepatitis; severe alcoholic hepatitis; acute on chronic liver failure

INTRODUÇÃO

O álcool é a causa de 50% de todas as mortes por doença hepática ao redor do mundo.

Cerca de 35% dos pacientes com transtorno por uso de álcool desenvolverão várias formas de hepatopatia associada, dentre as quais se destaca a hepatite alcoólica (HA).⁽¹⁾ Trata-se de uma doença potencialmente grave que pode surgir abruptamente em pacientes com consumo etílico ativo, caracterizada por icterícia, mal-estar, doença hepática descompensada e coagulopatia.

O National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) propôs critérios para definir clinicamente a hepatite associada ao álcool:

- início de icterícia nas 8 semanas anteriores
- consumo contínuo de mais de 3 drinques (aproximadamente 40g) por dia para mulheres

e 4 drinques (aproximadamente 50g a 60g) por dia para homens por 6 meses ou mais, com menos de 60 dias de abstinência antes do início da icterícia

- nível sérico total de bilirrubina superior a 3mg/dL, nível de aspartato aminotransferase (AST) superior a 50 UI/L e uma proporção de AST para alanina aminotransferase (ALT) superior a 1,5, com ambos valores inferiores a 400 UI/L; e
- a exclusão de outras doenças hepáticas, como lesão hepática induzida por fármacos e hepatite isquêmica.⁽²⁾

A maioria dos pacientes tem uma história de consumo pesado de álcool (mais de 100g/dia) por duas ou mais décadas (Tabela 1).⁽³⁾

A HA varia de leve a grave e geralmente apresenta-se no contexto de uma doença hepática crônica. A forma grave é definida classicamente como aquela com função discriminante de Maddrey ≥ 32 ou acompanhada de encefalopatia hepática (EH).

Tabela 1

Quantidade de Etanol

	Quantidade de Etanol
Garrafa de destilado 750mL	350g de etanol
Dose de destilado	25g de etanol
Lata de cerveja	17g de etanol
Copo de vinho	10g de etanol

Há formas menos graves de hepatite associada ao álcool, às vezes referidas como “hepatite associada ao álcool não grave ou moderada”. A hepatite moderada associada ao álcool ocorre com frequência, e sua incidência é provavelmente subestimada em comparação com sua forma grave. A mortalidade por hepatite moderada associada ao álcool é de 3% a 7% no curto a médio prazo (1 a 3 meses) e de 13% a 20% em 1 ano.

Enquanto a hepatite alcoólica não grave (Maddrey < 32 pontos) geralmente responde apenas à retirada de álcool, a hepatite alcoólica grave (HAG) pode levar à insuficiência hepática, apesar da abstinência do álcool. Apresenta elevada mortalidade (20% a 50% em 6 meses), justificando assim o uso de terapia adicional.

Apesar disso, o cenário para o tratamento da HAG permaneceu relativamente estático desde o início da década de 1970, momento em que o uso de corticosteroides foi proposto, o que contrasta fortemente com os desenvolvimentos históricos no tratamento da hepatite viral crônica.

EPIDEMIOLOGIA

Embora o sexo feminino seja um fator de risco independente para a HA, mais homens bebem em excesso e há mais homens do que mulheres com doença hepática alcoólica. Um estudo dinamarquês retrospectivo estimou a incidência da HA entre 24 e 46 por milhões em mulheres e homens, respectivamente.⁽⁴⁾ No entanto, a incidência

global provavelmente está aumentando, especialmente entre adultos jovens (na faixa dos 20 e 30 anos) e mulheres.^(5,6) Houve aumento da incidência durante a pandemia da Covid-19.^(7,8)

Um levantamento em larga escala com biópsias sistemáticas em 1.604 pacientes alcoólicos, sintomáticos ou não, mostrou que a prevalência de HA era de 20%.⁽⁹⁾ A idade típica de apresentação da síndrome é de 40 a 60 anos.

A HA é uma causa frequente de descompensação hepática. Numa coorte com 250 doentes, observou-se HAG histologicamente comprovada em 25% dos doentes que desenvolveram “Acute on chronic liver failure” (ACLF) – insuficiência hepática aguda-sobre-crônica – durante a hospitalização.⁽¹⁰⁾

A ACLF é uma síndrome caracterizada por disfunções orgânicas (hepáticas e/ou extra-hepáticas) e alta mortalidade no curto prazo e que ocorre frequentemente no contexto da cirrose alcoólica. Atualmente esse conceito trouxe novo enfoque ao tratamento dos pacientes com hepatite alcoólica.

A HA grave foi sugerida como um evento precipitante para ACLF, porque os estudos evidenciaram que o consumo ativo de álcool nos últimos 3 meses está presente em 20% dos pacientes com ACLF.

Em pacientes hospitalizados com cirrose e descompensação aguda, a infecção bacteriana foi identificada como o fator precipitante mais comum da ACLF. Sabe-se

que o consumo de álcool também aumenta o risco de infecção através de diversos mecanismos: imunidades inata e adaptativa prejudicadas; supercrescimento bacteriano; disbiose; translocação de bactérias e produtos bacterianos intestinais.⁽¹¹⁾

FISIOPATOLOGIA

O álcool é metabolizado no hepatócito em acetaldeído, que promove maior afluxo de ácidos graxos no fígado, maior síntese hepática de ácidos graxos e redução da oxidação e da exportação de gordura do fígado. Tudo isso leva à esteatose hepática. O acetaldeído também provoca estresse oxidativo, lesão mitocondrial e apoptose de hepatócitos.

O etanol promove ainda a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) do lúmen intestinal para a veia porta e o fígado – isso através do aumento da permeabilidade intestinal, supercrescimento bacteriano e ação inibitória sobre o sistema reticuloendotelial. Esses LPS ligam-se às células de Kupffer com a liberação de múltiplas citocinas, resultando num recrutamento maciço de células inflamatórias, observado na HA, com grande lesão hepatocitária. Trata-se de um estado inflamatório intenso que corresponde a uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica e explica o quadro clínico da HA. Ocorre também estímulo das células estreladas, que quando ativadas se transformam em miofibroblastos, produtores de colágeno do tipo 1 e outras

proteínas da matriz extracelular, que se acumulam no espaço de Disse, iniciando a fibrose pericelular, que progride como fibrose septal, levando à cirrose hepática.^(3,12)

QUADRO CLÍNICO

A história de etilismo é crucial para o diagnóstico, mas nem sempre está clara. Para facilitar essa conclusão, criaram-se

questionários como o CAGE (Tabela 2) e o AUDIT.⁽¹³⁾

Por vezes, o paciente terá cessado o consumo de álcool em até 8 semanas antes do início dos sintomas e esse fato não deve excluir o diagnóstico.

O sinal cardinal da síndrome é o surgimento de icterícia. Esse e outros sinais e sintomas estão listados na Tabela 3.

Tabela 2

Questionário CAGE

Questionário CAGE	
Já sentiu que deveria parar de beber ou diminuir a quantidade?	<u>C</u> ut down
Criticam seu modo de beber?	<u>A</u> nnoyed
Já se sentiu culpado por beber?	<u>G</u> uilty
Já bebeu ao acordar pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?	<u>E</u> ye-opener
Sim =1 / não = 0 Score > 2 = consumo de álcool significativo	

Tabela 3

Sinais e Sintomas

Sinais e Sintomas
Icterícia surgida até 3 meses antes da apresentação
Anorexia
Febre (só deve ser atribuída à HA após exclusão de outras causas infecciosas)
Dor em andar superior de abdome
Aumento do volume abdominal por ascite
Encefalopatia hepática no paciente com cirrose ou HA grave
Sinais de desnutrição
Perda de massa muscular / diminuição da força de preensão
Sintomas de abstinência: insônia, ansiedade, diaforese, tremores, palpitação, convulsão
Alucinações visuais (zoopsia)
Hipertrofia de parótidas; ginecomastia; telangiectasias; contratatura de Dupuytren; rarefação de pelos

DIAGNÓSTICO

Alguns exames laboratoriais são sugestivos de HA (Tabela 4). É típica a elevação desproporcional da aspartato aminotransferase (AST) em comparação com a alanina aminotransferase (ALT), numa relação superior a 2:1.⁽¹⁴⁾ Isso ocorre pela deficiência hepática de piridoxal-5-fosfato (forma bioativa da vitamina B₆), cofator para a atividade enzimática da ALT.

A elevação das aminotransferases quase sempre não ultrapassa valores superiores a 400 UI/L. Quando isso ocorre, deve-se excluir associação com outras causas de lesão hepática (p.ex., hepatotoxicidade por fármacos). A macrocitose, aumento do volume corpuscular médio (VCM), é encontrada tipicamente nos alcoólicos em função da toxicidade pelo próprio álcool e por deficiência de ácido fólico e vitamina B₁₂.

Mesmo diante de achados sugestivos de HA, deve-se realizar a rotina de exclusão de outras etiologias: sorologias

virais, marcadores de autoimunidade e ceruloplasmina.

A ultrassonografia de abdome com Doppler de sistema portal é o exame de imagem ideal para afastar obstrução biliar, hepatocarcinoma e trombose de veia porta.

O requisito de biópsia hepática em ensaios de HA tem sido variável ao longo de muitos anos e foi recentemente incluído como uma recomendação clínica para aqueles considerados para o tratamento com corticosteroides.⁽¹⁵⁾

De fato, basear-se apenas em critérios clínicos levaria ao risco de 10% a 50% de diagnosticar erroneamente os pacientes.⁽¹⁶⁾ No entanto, a realização de biópsia hepática na HA pode ser problemática. Os pacientes com HAG muitas vezes têm distúrbios de coagulação e ascite significativa, contraindicando assim uma biópsia percutânea no fígado.⁽¹⁷⁾ Geralmente é necessária a via transjugular. Embora este seja um procedimento bem descrito e seguro, utilizado em centros especializados, não está universalmente disponível.⁽¹⁸⁾

O NIAAA estabeleceu uma recomendação de biopsiar os pacientes em que o diagnóstico de HA é apenas possível. Seriam aqueles com diagnóstico clínico, mas com fatores confundidores (p.ex, hepatite isquêmica por hemorragia gastrointestinal, choque séptico, uso de cocaína <7 dias, uso de fármacos hepatotóxicos, dúvida sobre o consumo de álcool) e/ou com laboratório atípico (p.ex., AST <50

Tabela 4

Exames Laboratoriais

Exames Laboratoriais
↑ AST e ALT (400 UI/L)
AST: ALT ≥ 2
↑ Bilirrubina total
↑ GGT
Leucocitose e neutrofilia
↑ VCM
Alargamento do INR

UI/mL ou >400 UI/mL, AST/ALT <1,5, FAN > 1:160, SMA > 1:80).⁽²⁾

A partir da análise de 121 pacientes admitidos com HA no Hospital Clínic de Barcelona, criou-se um sistema de pontuação histológica para determinar o risco de morte por HA.⁽¹⁹⁾ Os autores concluem que o seu sistema de classificação histológica (*Alcoholic hepatitis histologic score*) é capaz de prever a sobrevivência em curto prazo e pode ser usado na tomada de decisão clínica nos pacientes com HA. Os achados indicativos de gravidade seriam: a presença de bilirrubinostase ductular, fibrose avançada, infiltrado polimorfonuclear ausente ou leve e ausência de megamitocôndrias.

ÍNDICES PROGNÓSTICOS

Ao longo do tempo, foram concebidos modelos de prognóstico para identificar doentes com HA em alto risco de morte prematura, 1 a 2 meses após a hospitalização. Isso permite selecionar os pacientes que precisam de intervenção terapêutica específica. A seguir estão os principais índices utilizados na prática clínica.

Função discriminante de Maddrey

A função discriminante de Maddrey (FDM) foi o primeiro índice a ser desenvolvido e continua a ser o mais utilizado.

$$\text{FDM} = 4,6 \times (\text{TAP do paciente em seg} - \text{TAP controle em seg}) + \text{Bil. total (mg/dL)}$$

Formas graves de HA são definidas como FDM ≥ 32 . Na ausência de tratamento, a sobrevida espontânea em um mês dos doentes com uma FDM ≥ 32 tem oscilado entre 50% e 65%.

No entanto, a FDM depende da tromboplastina, um reagente inconstante para medir o tempo de atividade da protrombina (TAP), o que faz variarem muito os resultados entre laboratórios. Embora o uso da FDM esteja bem estabelecido, o seu papel na avaliação moderna da HA está em questão. É um índice altamente sensível, mas com baixa especificidade, levando ao risco de identificar e tratar muitos pacientes com doença leve.⁽²⁰⁾

Model for End –Stage Liver Disease (MELD)

O MELD, utilizado rotineiramente para indicação de transplante hepático (TH), tem a vantagem de utilizar o INR, com melhor comparação entre laboratórios. Um MELD = 21 tem sensibilidade de 75% e especificidade de 75% em predizer a mortalidade da HA em 90 dias.⁽²¹⁾ Atualmente, o MELD é considerado o melhor sistema de pontuação para prever globalmente a sobrevida a curto prazo na HA.⁽²²⁾

Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAH)

O escore GAH prediz a mortalidade na HA baseado num modelo multivariável que inclui idade, bilirrubina, ureia, tempo

de protrombina e contagem de leucócitos. O GAH é utilizado no Reino Unido para selecionar quais pacientes com FDM ≥ 32 devem ser submetidos à corticoterapia. Um estudo com 195 pacientes com HA concluiu que um escore GAH ≥ 9 apresenta menor sensibilidade, porém muito maior especificidade em prever a mortalidade em 28 dias do que a FDM ≥ 32 (81% *versus* 96% e 61% *versus* 27%, respectivamente).⁽²³⁾

Pacientes com FDM ≥ 32 e escore GAH ≥ 9 tratados com corticoide tiveram uma maior taxa de sobrevida quando comparados àqueles que não utilizaram o fármaco (78% *versus* 52% em 28 dias e 59% *versus* 38% em 84 dias). Não houve benefício com o uso de corticoide em pacientes com FDM ≥ 32 , porém os que registraram escore GAH < 9 apresentaram resultados positivos.⁽²⁴⁾

Age-Bilirubin-INR-Creatinine Score (ABIC)

Prediz o risco de mortalidade em 90 dias classificando-o em baixo ($\leq 6,71$), intermediário (6,71 a 9,0) ou alto ($\geq 9,0$) risco.⁽²⁵⁾

Lille Model

Sabe-se que cerca de 40% dos pacientes com HA grave não respondem ao tratamento com prednisolona. O Lille Model (LM) – <http://www.lillemodel.com> – permite a identificação precoce dos não respondedores ao corticoide (7º dia) através de 6 variáveis: idade, albumina, creatinina, bilirrubina (D0 e D7) e o TAP. O ponto

de corte é 0,45. Sobrevida em 6 meses de pacientes com LM no 7º dia de tratamento $< 0,45$ é de 85%, justificando prosseguir com a terapêutica. Já a sobrevida de pacientes com LM $\geq 0,45$ é de apenas 25%, quando se deve suspender o corticoide, evitando-se os seus efeitos iatrogênicos.⁽²⁶⁾ No manejo atual da HAG, deve-se calcular rotineiramente o LM no 7º dia (LM7) de tratamento com corticoide. Já há evidências de que o LM calculado no 4º dia de corticoterapia é tão preciso quanto o LM7 na predição da resposta aos corticosteroides, bem como da mortalidade em 28 e 90 dias, evitando um uso fútil mais prolongado dessa terapia.⁽²⁷⁾

CLIF-C ACLF Score

Os pacientes com HA grave devem ser avaliados sob a luz dos novos conceitos da ACLF, síndrome que ocorre frequentemente nessa população. Os pacientes com cirrose descompensada podem ser estratificados em 4 grupos de gravidade – sem ACLF ou ACLF 1-3 – com base no tipo e no número de disfunções orgânicas presentes (Quadro 1).

Um modelo prognóstico foi desenvolvido e validado para pacientes com ACLF, denominado CLIF-C ACLF Score, disponível *on line*: www.clifresearch.com. Esse índice compreende o CLIF-C OF, idade e contagem de glóbulos brancos. A pontuação varia de 0 a 100, e quanto maior a pontuação, maior o risco de óbito. Esse índice prognóstico mostrou-se útil e deve ser aplicado no manejo de pacientes com HAG.⁽²⁸⁾

O prognóstico na ACLF depende não apenas do número de disfunções orgânicas ou do escore ACLF CLIF-C no diagnóstico, mas também da resposta precoce ao tratamento. Como apenas cerca de 20% dos pacientes com ACLF grau 3 melhoram após o tratamento, os pacientes com três ou mais disfunções orgânicas devem ser admitidos na unidade de terapia intensiva e receber suporte sem restrições por um curto período (3 a 7 dias). A persistência de três ou mais disfunções orgânicas após essa intervenção leva à necessidade de considerar uma limitação nos tratamentos que sustentam a vida, uma vez que um resultado fatal é

quase invariável na ausência de transplante de fígado. Um alto índice ACLF CLIF-C > 64 pontos (mortalidade 100%) após a intervenção inicial (3 a 7 dias) também foi sugerido como uma regra de futilidade potencial em pacientes sem possibilidades de TH precoce. No entanto, esses critérios exigem uma validação adicional.⁽¹¹⁾

TRATAMENTO

Abstinência

A abstinência completa do álcool é recomendada nas diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes diagnosticados com HA.

Quadro 1

Insuficiência hepática aguda-sobre-crônica (Acute-on-chronic liver failure)

Acute-on-chronic liver failure		
	Mortalidade 28° dia	Mortalidade 90° dia
Sem ACLF <ul style="list-style-type: none">• Nenhuma disfunção orgânica• 1 disfunção orgânica que não seja renal (Cr < 1,5mg/dL) ou encefalopatia hepática (EH)• Disfunção cerebral e Cr < 1,5mg/dL	1,9%	10%
ACLF 1 <ul style="list-style-type: none">• Disfunção renal apenas (Cr ≥ 2)• Disfunção única (hepática, de coagulação, circulatória ou pulmonar) associada a níveis de creatinina 1,5mg/dL a 1,9mg/dL e/ou EH grau 1 ou 2• Disfunção cerebral com níveis de Cr 1,5mg/dL a 1,9mg/dL	23%	41%
ACLF 2 <ul style="list-style-type: none">• 2 disfunções orgânicas	31%	55%
ACLF 3 <ul style="list-style-type: none">• 3 ou mais disfunções orgânicas	74%	

Apesar de não ser aprovado pelo FDA para esse fim, pode-se utilizar o baclofeno (5mg a 10mg 3x/dia) como fármaco “anti-craving”. Esse foi o único medicamento estudado na doença hepática avançada, pois tem depuração hepática mínima. A Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado e o Colégio Americano de Gastroenterologia endossaram o seu uso em pacientes com doença hepática alcoólica.⁽²⁹⁾

Um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de baclofeno no tratamento da dependência de álcool, com ou sem doença hepática, demonstrou que doses de 30mg a 75mg/dia levou a uma melhora significativa na abstinência de álcool. No entanto, dados de segurança levantam algumas dúvidas sobre o uso de doses mais altas de baclofeno e sugerem que a prescrição deve ser limitada a serviços especializados onde seja oferecida supervisão cuidadosa do tratamento.⁽³⁰⁾

No entanto, é necessário um tratamento multidisciplinar integrado (psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais), e não apenas depender de um único agente farmacológico para auxiliar esses pacientes complexos na cessação do consumo de álcool.

Corticoides

O racional para o uso de corticoides é reduzir a resposta imune e pró-inflamatória

das citocinas, que é muito maior na HAG e é responsável pela lesão hepática.

Nos pacientes com HA e Maddrey >32 ou MELD >20, a medicação preconizada é a prednisolona ou prednisona (via oral 40mg/dia) durante 4 semanas (caso o Lille Model no 7º dia < 0,45) (Figura 1).

Numa metanálise que incluiu 15 trabalhos randomizados, o corticoide não reduziu a mortalidade geral, mas sim quando analisados os trabalhos restritos à HAG (RR 0,37, 95% CI 0,16-0,86).⁽³¹⁾

Outra metanálise de cinco trabalhos randomizados com 221 pacientes concluiu que o corticoide reduziu a mortalidade no 28º dia de pacientes com HAG quando comparado com o placebo (20% *versus* 34%).⁽³²⁾

Os corticoides não foram testados em pacientes com pancreatite concomitante, hemorragia digestiva, insuficiência renal crônica e infecção em atividade.

O tratamento com corticoide não deve ser contraindicado a pacientes com infecção após antibioticoterapia apropriada. A HAG está associada a alto risco de infecção. O rastreio de infecção é obrigatório, mas não deve contraindicar o corticoide. A não resposta à corticoterapia é, sim, o fator-chave no desenvolvimento de infecção e mau prognóstico.^(33,34)

Antes da administração do corticoide é obrigatório o conhecimento da sorologia para hepatite B – pelo risco de exacerbação ou reativação – e recomendável realizar cobertura contra *strongiloidíase*.

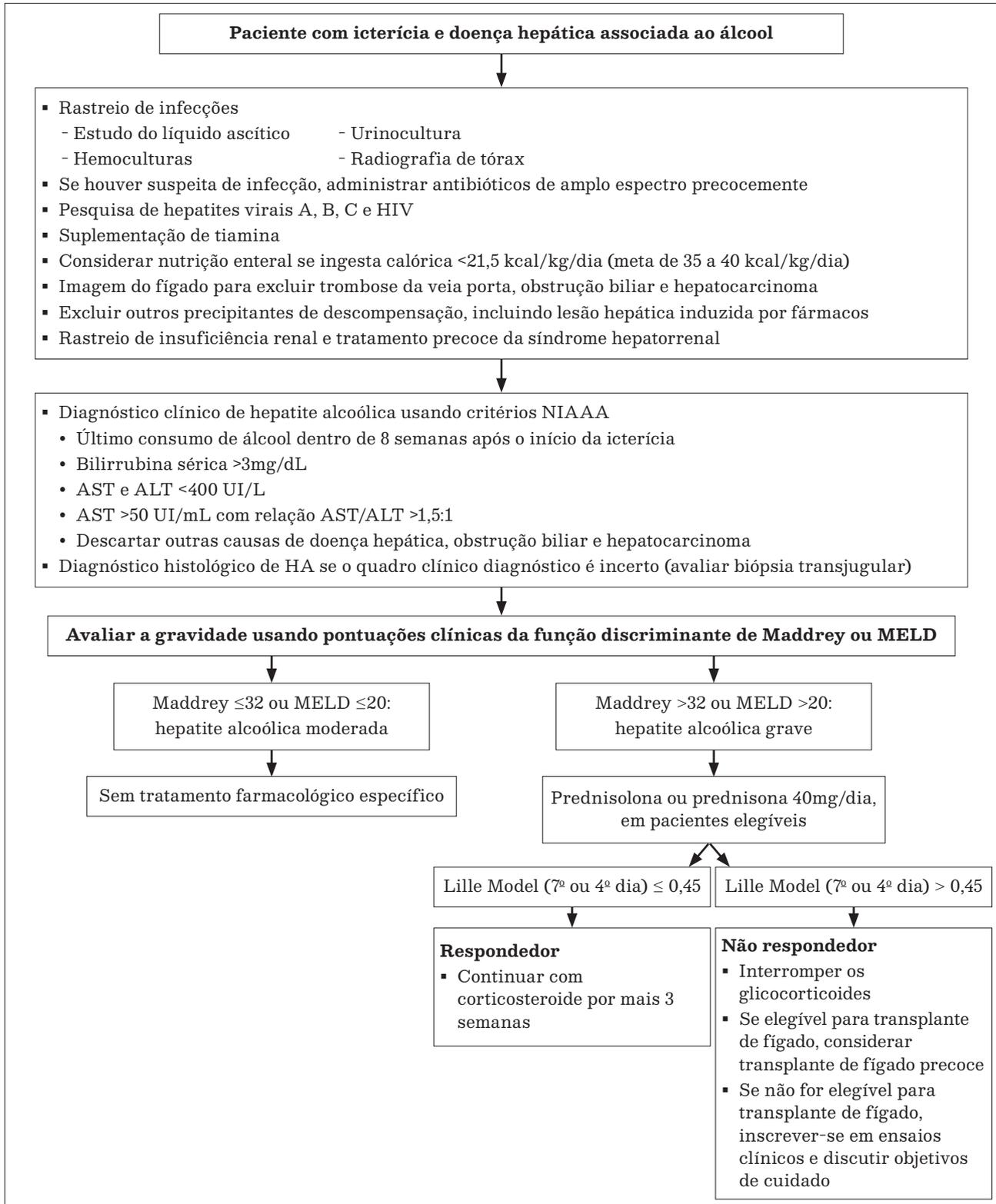


Figura 1

Manejo da hepatite alcoólica

Pentoxifilina

O uso de pentoxifilina baseou-se em um único ensaio que apresentou menores taxas de mortalidade no curto prazo em pacientes tratados com esse medicamento do que nos tratados com placebo (24,5% *versus* 46,1%). O principal benefício parecia estar relacionado a uma redução no número de óbitos atribuídos à síndrome hepatorenal (SHR): 6 (50%) *versus* 22 (91,7%) (P = 0,009).⁽³⁵⁾ Porém um estudo posterior comparando a pentoxifilina com os corticosteroides não demonstrou nenhuma diferença na taxa de SHR. O tratamento com corticosteroides foi superior.⁽³⁶⁾

Duas metanálises não mostraram qualquer benefício convincente associado à pentoxifilina, embora tenham relatado uma redução na SHR fatal com uso de pentoxifilina.^(37,38)

No Reino Unido, 1.053 pacientes foram randomizados em quatro grupos de tratamento: prednisolona e pentoxifilina, prednisolona e placebo, pentoxifilina e placebo, ou placebo duplo – no estudo STOPAH. Esse importante estudo concluiu que a pentoxifilina não é melhor do que o placebo na HAG. A administração de prednisolona 40mg/dia durante um mês teve, sim, um efeito benéfico sobre a mortalidade a curto prazo, mas não no desfecho a médio ou a longo prazo da HA. Ficou clara a necessidade urgente de um novo tratamento realmente efetivo para a HAG.⁽³⁹⁾

N-acetilcisteína

O tratamento antioxidante com N-acetilcisteína (NAC) foi testado em pacientes que receberam prednisolona associada a infusões de elevadas doses de NAC por 5 dias. A mortalidade no 1º mês foi significativamente menor no grupo recebendo NAC (8% *versus* 24%). Porém não houve diferença significativa no 3º mês (22% *versus* 34%) e no 6º mês (27% *versus* 38%). Este resultado foi associado a uma menor taxa de infecção nos pacientes tratados com NAC.⁽⁴⁰⁾ Há outros estudos em andamento procurando avaliar o papel desse medicamento no tratamento da HA, antes que seja rotineiramente indicado.

Nutrição enteral

Os alcoólicos geralmente apresentam desnutrição proteico-calórica significativa, sarcopenia, juntamente com deficiências de vitaminas e minerais. A gravidade da desnutrição mostrou-se correlacionada com a gravidade da doença e a sobrevivência.⁽⁴¹⁾

A avaliação do efeito sinérgico dos esteroides com a nutrição enteral sugeriu que a nutrição enteral intensiva durante 14 dias não estava relacionada a qualquer melhora no resultado para os pacientes tratados com corticosteroides.

A tolerância da alimentação com cateter nasoentérico foi baixa, com quase 50% de retirada precoce. A obtenção de uma ingesta calórica superior a 21,5 kcal/kg/dia foi benéfica, independentemente da via de administração.⁽⁴²⁾

Dada a alta prevalência de desnutrição entre pacientes com hepatite associada ao álcool, é essencial avaliar o estado nutricional e garantir uma ingestão calórica e proteica adequada. Quando a via oral não é suficiente, as metas usuais para nutrição enteral são de 35kcal a 40kcal/kg/dia, com 1,5g de proteína por quilo por dia.⁽¹²⁾

Suplementação de Tiamina (B1)

A infusão de glicose está contraindicada em situações de suspeita de baixos níveis de tiamina (como nos alcoólicos). Essa vitamina é utilizada como cofator para o metabolismo da glicose. Logo, a infusão de solução glicosada esgotaria as já pobres reservas desses pacientes, precipitando a encefalopatia de Wernicke (desorientação, comprometimento da memória, nistagmo e marcha atáxica) muitas vezes confundida com a encefalopatia hepática. A administração oral de tiamina pode ser insuficiente ou ineficaz em pacientes com suspeita de depleção grave, má absorção ou encefalopatia de Wernicke.

É recomendável, portanto, administrar tiamina (200mg a 500mg/dia), de forma lenta, por via intravenosa nos pacientes com HA.

Tratamento /prevenção da sepse

A infecção em pacientes com HAG é uma das principais causas de mortalidade. Faz-se necessário alto nível de suspeição, com rastreio sistemático e pronto tratamento adequado das infecções – antes e durante o uso de corticoides.

A polêmica em torno da contribuição dos corticosteroides para a suscetibilidade dos pacientes a infecções permanece. A análise dos dados do STOPAH sugere que tais infecções estão associadas a um pior resultado com a terapia com prednisolona, mesmo quando a infecção parecia ter-se resolvido antes da administração do corticoide.

Uma revisão recente propõe recomendações diagnósticas e terapêuticas e sugere estratégias preventivas ou profiláticas aplicáveis à prática clínica no tratamento da hepatite alcoólica grave.⁽⁴³⁾ Os autores enfatizam a necessidade de instituir profilaxia com norfloxacino 400mg/dia em pacientes com ascite e proteína total do líquido ascítico <1,5g/dL. Recomendam um *screening* ativo semanal de infecções com hemocultura, urinocultura, paracentese e radiografia de tórax nos pacientes submetidos à corticoterapia. Apontam para a necessidade de ampliar-se o espectro da antibioticoterapia empírica, levando-se em consideração a presença de sepse grave, a história de internação (ou contato recente com assistência hospitalar) e a prevalência local de bactérias multirresistentes. Segundo essa ótica, por exemplo, pacientes admitidos com diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea com critérios de sepse grave ou com história de internação recente deveriam ser tratados com piperacilina-tazobactam e não com cefalosporinas de terceira geração.

Esse mesmo trabalho alerta para o fato de que as infecções oportunistas (pneumonia

por *Pneumocystis*, candidíase e aspergilose invasiva) são um problema emergente, particularmente em pacientes com HAG, tratados com corticosteroides.

Prevenção e tratamento da lesão renal aguda

A lesão renal aguda (LRA) geralmente está presente em pacientes com ACLF e tem um impacto negativo na sobrevivência. A prevenção da LRA, evitando o uso de agentes de contraste, é obrigatória, juntamente com a identificação precoce da SHR.

O uso de betabloqueadores não seletivos (BBNS) está associado à ocorrência de lesão renal aguda na HAG. Recomenda-se monitoração rigorosa da pressão arterial e da frequência cardíaca em doentes com HAG, particularmente no caso de tratamento com BBNS. Nos pacientes com ascite, os BBNS tradicionais ou o carvedilol devem ser reduzidos ou descontinuados em caso de pressão arterial persistentemente baixa (pressão arterial sistólica <90 mmHg ou pressão arterial média <65 mmHg) e/ou SHR-LRA. Uma vez que a pressão arterial retorne à linha de base e/ou haja resolução da SHR-LRA, os BBNS podem ser reiniciados ou retitulados.⁽⁴⁴⁾

A LRA é uma complicação comum em pacientes hospitalizados com HAG e pode ser decorrente de causas pré-renais, renais intrínsecas e pós-renais. A LRA pré-renal continua sendo a etiologia mais comum, enquanto a etiologia mais temida é a SHR.

Essas entidades podem ser diferenciadas por meio de expansão de volume (albumina 1g/kg/dia, até 100g por 48h). A ultrassonografia pode ser usada para descartar causas pós-renais. Diuréticos devem ser descontinuados em pacientes com LRA. A SHR resulta da vasoconstrição da artéria renal secundária à vasodilatação esplâncnica observada na doença hepática. O tratamento da SHR baseia-se no uso de vasoconstritores (terlipressina ou noradrenalina) em combinação com a administração de albumina.⁽³⁴⁾

Transplante hepático (TH)

O papel do TH para pacientes com HA é controverso. Com apenas 50% de benefício de sobrevida com o tratamento específico com corticoides e com mortalidade de 75% dos não respondedores, há necessidade de opções terapêuticas mais definitivas para a HAG. A opção do TH traz para discussão questões éticas importantes. Num contexto de escassez de órgãos, cresce a preocupação com o comprometimento do enxerto pelo risco de recidiva do alcoolismo após o transplante. Trata-se de um dano autoinfligido. Porém, outras etiologias contempladas têm também importante relação com o comportamento (p.ex., tentativa de suicídio por overdose de paracetamol, hábitos alimentares na esteato-hepatite não alcoólica). Ademais, não há evidências claras de que sustentassem o tempo de 6 meses de abstinência, previamente exigido, como o parâmetro ideal de indicação do transplante.

Num estudo franco-belga, 26 pacientes com HAG, sem critério de resposta ao corticoide pelo Lille Model, foram transplantados. Tais pacientes foram assistidos por equipes de psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais, num cenário em que a média de tempo entre a listagem e o transplante foi de 9 dias. A sobrevida dos pacientes foi, de fato, significativamente maior nos pacientes transplantados quando comparados aos que não realizaram transplante (77% *versus* 23%). Três pacientes voltaram a consumir álcool a partir de 2 anos após o transplante.⁽⁴⁵⁾ Esse artigo representou uma mudança de paradigma no tratamento dos pacientes com HAG.

Após esse estudo inicial, vários centros de transplante em todo o mundo aceitaram essa nova indicação.⁽⁴⁶⁻⁵²⁾ Recentemente, foi publicado o resultado do acompanhamento do grupo franco-belga com a conclusão de que a sobrevida de 2 anos foi semelhante no grupo de transplante precoce e no grupo de transplante padrão.⁽⁵¹⁾

A principal preocupação com a indicação do TH é o potencial para uma alta incidência de recaída de álcool. Estudos em coortes europeias e americanas mostraram maior incidência de recidiva do que entre outros receptores de transplante com HAG (20% a 35% nos grupos de transplante precoce, em comparação com 10% a 25% nos grupos de transplante padrão).

O American Consortium of Early Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis (ACCELERATE-AH) desenvolveu

recentemente o escore SALT (Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant), que é útil para determinar menor risco de recaída.⁽⁵³⁾ Uma análise retrospectiva multicêntrica do ACCELERATE-AH encontrou uma taxa de sobrevida em 1 ano de 94% e uma taxa de sobrevida em 3 anos de 84% com uma taxa de recaída de 11%. O escore MELD mediano foi de 39 e o escore Lille mediano foi de 0,82 para pacientes que receberam TH.⁽⁴⁸⁾

O TH deve ser considerado para pacientes com HAG com risco de vida que falharam na terapia médica e que têm baixa probabilidade de recaída de álcool com base em critérios médicos e sociais predeterminados.⁽³⁴⁾

CONCLUSÃO

A HAG continua apresentando alta morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços da pesquisa na patogênese dessa condição houve pouco progresso no seu manejo. A abstinência permanece crítica para maximizar as chances de recuperação hepática e os corticosteroides continuam a desempenhar um papel importante em populações selecionadas.

Dado o prognóstico sombrio e a crescente prevalência da HAG, são necessários mais esforços de pesquisa visando encontrar novas terapias capazes de inibir as vias inflamatórias envolvidas no dano hepático progressivo. Enquanto isso, muitos centros ao redor do mundo estão recorrendo ao

transplante de fígado como terapia de resgate. Intervenções sociais e governamentais urgentes, com políticas de saúde pública e

aumento de impostos na comercialização de bebidas, são necessárias para evitar o aumento do consumo abusivo de álcool.

REFERÊNCIAS

1. Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol* 2016; 65:998-1005.
2. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P et al. NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016 Apr;150 (4):785-90.
3. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25; 360 (26):2758-69.
4. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol*. 2011 Apr; 54(4):760-4.
5. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review. *JAMA* 2021;326:165-76.
6. Singal AK, Arsalan A, Dunn W, et al. Alcohol-associated liver disease in the United States is associated with severe forms of disease among young, females and Hispanics. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:451-61.
7. Bloom PP, Fontana RJ. With alcohol as the fuel, COVID is the match: liver transplantation for alcohol-associated liver disease is increasing in the United States. *Hepatology* 2021;74:2948-51.
8. Cholankeril G, Goli K, Rana A, et al. Impact of COVID-19 pandemic on liver transplantation and alcohol-associated liver disease in the USA. *Hepatology* 2021; 74:3316-29.
9. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC . Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997 Jan; 25(1):108-11.
10. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, Nevens F. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. 2010 Nov; 59 (11):1561-9.
11. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 9; 2:16041.
12. Ramon Bataller, Juan Pablo Arab, Vijay H Shah. Alcohol-Associated Hepatitis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 29;387(26):2436-2448.
13. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2005.
14. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*. 2010 Jan; 51(1):307-28.
15. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):399-420.
16. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Nov; 55(5):1103-11.
17. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar; 49 (3):1017-44.
18. Dunne PDJ Forrester EH. Review article: recent insights into clinical decision-making in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug; 46(3):274-281.

19. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1231-9.
20. Dunne PDJ, Forrest EH. Review article: recent insights into clinical decision-making in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug;46(3):274-281.
21. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):353.
22. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, Abraldes JG, Cruz-Lemini M, Thursz MR, et al. The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 301-310.
23. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005; 54 (8):1174.
24. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007;56(12):1743.
25. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2747-56.
26. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1348-54.
27. Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, et al. A day-4 Lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:306-15.
28. Kim HY, Kim CW, Kim TY, Song DS, Sinn DH, Yoon EL, et al. Korean Acute-on-Chronic Liver Failure Study Group. Assessment of scoring systems for acute-on-chronic liver failure at predicting short-term mortality in patients with alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 7;22(41):9205-9213.
29. David W Crabb, Gene Y Im, Gyongyi Szabo, Jessica L Mellinger, Michael R Lucey. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):306-333.
30. Morley KC, Baillie A, Fraser I, Furneaux-Bate A, Dore G, Roberts M et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018; 212: 362-369.
31. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun;27(12):1167-78.
32. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011 Feb;60(2):255-60.
33. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):541-8.
34. Hunza Chaudhry, Aalam Sohal, Humzah Iqbal, Marina Roytman Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol* 2023 May 7; 29(17): 2551-2570.
35. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1637-48.

36. Park SH, Kim DJ, Kim YS, Yim HJ, Tak WY, Lee HJ, et al. Korean Association for the Study of the Liver (KASL)-Alcohol Related Problems Study Group. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol.* 2014 Oct;61(4):792-8.
37. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; (4).
38. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May; 37(9):845-54.
39. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al, STOPAH Trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1619-28.
40. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D; AAH-NAC Study Group. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10; 365(19):1781-9.
41. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1991 Nov; 11(4):340-8.
42. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology.* 2016 Apr;150 (4):903-10.
43. Gustot T, Fernandez J, Szabo G, Albillos A, Louvet A, Jalan R, et al. Sepsis in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2017 Nov; 67(5):1031-1050.
44. Roberto de Franchis, Jaime Bosch, Guadalupe Garcia-Tsao, Thomas Reiberger, Cristina Ripoll, on behalf of the Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974.
45. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1790-800.
46. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States — a single-center experience. *Am J Transplant* 2016;16:841-9.
47. Lee BP, Chen PH, Haugen C, et al. Three-year results of a pilot program in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Ann Surg* 2017;265:20-9.
48. Lee BP, Mehta N, Platt L, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2018;155(2):422-430.
49. Cotter TG, Sandikçi B, Paul S, et al Liver transplantation for alcoholic hepatitis in the United States: excellent outcomes with profound temporal and geographic variation in frequency. *Am J Transplant* 2021;21:1039-55.
50. Lee BP, Im GY, Rice JP, et al. Patterns of alcohol use after early liver transplantation for alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(2):409-418.
51. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, et al. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:416-25.
52. Germani G, Angrisani D, Addolorato G, et al. Liver transplantation for severe alcoholic hepatitis: a multicenter Italian study. *Am J Transplant* 2022;22:1191-200.
53. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, et al. Predicting low risk for sustained alcohol use after early liver transplant for acute alcoholic hepatitis: the Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant score. *Hepatology* 2019;69:1477-87.

Esteatose Pancreática

Pancreatic steatosis

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)
 Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH)
 Médica da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Marta Carvalho Galvão

Prof. de Radiologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques (FTESM)
 Médica Radiologista do Hospital Federal da Lagoa (RJ)
 Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia
 Mestre em Radiologia pela UFRJ

Correspondência

José Galvão-Alves

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo

Rio de Janeiro - RJ CEP 22271-110

e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

A esteatose pancreática representa o acúmulo de gordura no pâncreas em indivíduos com consumo alcoólico considerado mínimo ou insignificante, cuja patogênese ainda não é bem compreendida e de significado clínico emergente. Uma ampla gama de termos têm sido usada para descrever esta nova entidade, não havendo ainda uma uniformização na descrição destes achados, nem uma padronização nos critérios diagnósticos, os quais devem ser buscados ao longo dos próximos anos. É sabido, no entanto, que o desenvolvimento da esteatose pancreática se correlaciona com a presença de comorbidades associadas à síndrome metabólica, especialmente a obesidade central e o diabetes, o que sugere que esta seja a expressão pancreática da disfunção metabólica sistêmica. Além desta, a lipossustituição apresenta prevalência crescente em indivíduos de idade avançada, mas que, no entanto, parece ter um curso benigno, diferentemente da infiltração gordurosa do órgão, a qual promove o desenvolvimento de um microambiente pró-inflamatório/fibrótico. As implicações clínicas da doença pancreática gordurosa não alcoólica vêm sendo cada vez mais estudadas, e a maior incidência de pancreatite aguda, fístulas, insuficiência exócrina e desenvolvimento neoplásico parecem ocorrer em sua presença, e traremos as evidências existentes até o momento, à luz do conhecimento atual.

Palavras-chave: Pâncreas gorduroso; esteatose pancreática; doença pancreática gordurosa não alcoólica.

ABSTRACT

Pancreatic steatosis represents the accumulation of fat in the pancreas in individuals with minimal or insignificant alcohol consumption, the pathogenesis of which is still not well understood and of emerging clinical significance. A wide range of terms have been used to describe this new entity, and there is still no uniformity in the description of these findings, nor a standardization in the diagnostic criteria, which must be sought over the coming years. It is known, however, that the development of pancreatic steatosis correlates with the presence of comorbidities associated with metabolic syndrome, especially central obesity and diabetes, which suggests that this is the pancreatic expression of systemic metabolic dysfunction. In addition to this, liposubstitution has an increasing prevalence in elderly individuals, but which, however, appears to have a benign course, unlike fatty infiltration of the organ, which promotes the development of a pro-inflammatory/fibrotic microenvironment. The clinical implications of non-alcoholic fatty pancreatic disease have been increasingly studied, and the highest incidence of acute pancreatitis, fistulas, exocrine insufficiency and neoplastic development seem to occur in its presence, and we will bring the currently evidence to this new and challenging condition.

Keywords: Fatty pancreas; Pancreatic steatosis; Non-alcoholic fatty pancreas disease.

INTRODUÇÃO

A obesidade é atualmente considerada um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e sua incidência vem aumentando a cada década, em todas as faixas etárias. A Organização

Mundial de Saúde estima que, em 2022, cerca de 60% da população europeia adulta apresenta sobrepeso ou obesidade. A prevalência da obesidade quase triplicou entre 1975 e 2017. Em 2020, 39 milhões de crianças abaixo de 5 anos tinham sobrepeso ou eram obesas.⁽¹⁾ Nos últimos anos, o conceito de que a obesidade não é uma condição homogênea vem se consolidando, resultado da descoberta de que a distribuição loco-regional do tecido adiposo influencia de modos distintos o metabolismo glicídico e lipídico, gerando um desequilíbrio nas reações anabólicas e catabólicas do organismo, além de disbiose.^(2,3,4)

Quando os níveis séricos de triglicéridos e ácidos graxos livres excedem a capacidade metabólica do indivíduo, estes se depositam em tecidos não adiposos, como músculo esquelético, fígado, rins, coração, adrenais e pâncreas.

Essa última disposição, a esteatose pancreática, foi primeiramente descrita em 1933 por Ogilvie.⁽⁵⁾ Em sua pesquisa, observou em cadáveres que 9% daqueles que eram magros apresentavam acúmulo de gordura pancreática em comparação a 17% encontrados em obesos. Olsen et al. constataram que a concentração de gordura pancreática aumenta substancialmente com a idade⁽⁶⁾ e Stamm encontrou significativamente mais diabetes melito tipo 2 e aterosclerose naqueles que apresentavam mais de 25% de gordura pancreática.⁽⁷⁾

Nos dias atuais, a deposição de lipídios no pâncreas vem ganhando maior

importância, pela sugestiva correlação com o desenvolvimento de resistência insulínica, inflamação celular e lipotoxicidade, que acredita-se serem responsáveis pelos transtornos glicometabólicos e demais alterações apresentadas por estes pacientes, que serão abordadas neste trabalho.

NOMENCLATURA

Muitos sinônimos para designar o acúmulo de gordura no tecido pancreático podem ser encontrados na literatura, gerando por vezes confusão entre as diferentes situações clínicas. Smits e van Geenen propuseram, em recente artigo, uma padronização para orientar o emprego dos diferentes termos.⁽⁸⁾ Esteatose é um nome genérico utilizado para discriminar o depósito de gordura no interior das células parenquimatosas. Assim, esteatose pancreática descreveria o acúmulo de gordura nas células das ilhotas ou ácinos e também no interior dos adipócitos. Na opinião dos autores, a “substituição gordurosa” deve ter seu uso restrito aos casos em que haja o dano permanente às células acinares, levando-as à morte e a posterior substituição por adipócitos. “Infiltração gordurosa” foi substituída pelo termo “doença pancreática gordurosa não alcoólica” (DPGNA), à semelhança do processo que se desenvolve no fígado. Essa descrição tem seu emprego justificado nos casos de esteatose pancreática como consequência da obesidade e síndrome metabólica, e na ausência da ingestão habitual de bebidas alcoólicas.

“Lipomatose pancreática” é utilizada como sinônimo para substituição gordurosa do tecido exócrino, enquanto que a “pseudo-hipertrofia lipomatosa” é usada para designar o pâncreas aumentado de volume, com seus ácinos substituídos por gordura, mas que, no entanto, nenhuma relação com obesidade é encontrada. Entretanto, a esteatose pancreática também se relaciona ao aumento do volume pancreático e nem sempre está relacionada à obesidade, o que se faz acreditar, na opinião dos autores, que a pseudo-hipertrofia lipomatosa seria uma condição extrema de deposição de gordura que, todavia, não se dissocia classicamente da esteatose (Quadro 1).

PATOGENIA

Macrófagos são células que participam da resposta imune inata do organismo, altamente dinâmicas, alternando entre os estados anti-inflamatório (M2) e pró-inflamatório (M1) nos tecidos residentes com facilidade. No indivíduo magro, encontram-se em seu tecido adiposo células natural killer (NK) e macrófagos do tipo M2, responsáveis pela secreção de interleucina 10 (IL-10), a qual promove a manutenção do estado anti-inflamatório e da sensibilidade à insulina.⁽⁹⁾ A obesidade se caracteriza pela ativação crônica das vias inflamatórias, através da estimulação da lipólise e posterior liberação de ácidos graxos livres, e por fatores

Quadro 1

Padronização dos termos comumente empregados para indicar esteatose pancreática proposta por Smits e van Geenen.

Nomenclatura	Definição
Lipomatose pancreática Esteatose pancreática	Termos gerais que podem ser empregados para todas as formas de acumulação de gordura pancreática
Pseudo-hipertrofia lipomatosa	Variante extrema na qual o pâncreas se encontra aumentado de volume, os ácinos sofrem lipossustituição e nenhuma associação com obesidade é encontrada.
Substituição gordurosa	Dano às células pancreáticas acinares que resulta na morte destas e posterior substituição por adipócitos (usualmente irreversível)
Infiltração gordurosa	Infiltração pancreática por adipócitos causada pela obesidade (possivelmente reversível com redução do peso corporal e medicações apropriadas)
Doença pancreática gordurosa não alcoólica	Deposição de gordura pancreática relacionada com a obesidade e síndrome metabólica
Esteatopancreatite gordurosa não alcoólica	Pancreatite devido à acumulação de gordura pancreática

pró-inflamatórios. No tecido adiposo dos indivíduos obesos, tais mediadores pró-inflamatórios, como o TNF-alfa, recrutam monócitos que serão futuramente transformados em macrófagos do tipo M1.⁽¹⁰⁾ Esse padrão celular se destaca por ser altamente pró-inflamatório e, quando ativado, induz a produção de outros sinalizadores, como interleucina-1-beta, IL-6, leucotrieno B4 e óxido nítrico, capazes de manter o estado inflamatório e, de forma parácrina, levar à resistência insulínica.⁽¹¹⁾ O excesso de ácidos graxos livres se deposita em outros sítios, como fígado, músculo estriado e pâncreas, além de ser responsável pela indução de sinais inflamatórios nestes locais e também contribuir para a resistência insulínica. No fígado, a acumulação de lipídios gera o estresse crônico do retículo endoplasmático dos hepatócitos, como também a conversão dos macrófagos, denominados células de Kupffer, em um fenótipo M1, determinando a produção de citocinas inflamatórias, oncostatina e prostaglandinas.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Tais moléculas sinalizadoras e os ácidos graxos livres liberados pelo tecido adiposo inflamado no estado de obesidade, assim como o conteúdo resultante do metabolismo da microbiota intestinal alterada, contribuem para a polarização das células de Kupffer em um status inflamatório constante e perpetuado, ocasionando a resistência insulínica hepática e o desenvolvimento de DHGNA.⁽¹⁵⁾

Devido à origem embriológica semelhante compartilhada pelo fígado e pâncreas, acredita-se que possam existir etapas

comuns no processo de deposição de gordura ectópica nestes órgãos. Observa-se com frequência a coexistência de DPGNA e DHGNA, e ambas as condições estão fortemente associadas à obesidade e acúmulo de gordura visceral.^(16,17)

Assim, dois potenciais mecanismos podem levar à esteatose pancreática: morte das células acinares, seguida pela substituição destas por tecido adiposo; e depósito de triglicerídios intracelulares relacionado com um excessivo balanço energético.⁽⁸⁾ Há uma relação entre maior ingestão calórica e aumento do tecido adiposo visceral e subsequente acúmulo de gordura ectópica. Foram observados em ratos alimentados com dieta hiperlipídica para indução da obesidade, a hipertrofia dos adipócitos, esteatose hepatopancreática e intolerância à glicose. Notou-se ainda que o peso do pâncreas foi maior nos obesos, quando comparado aos ratos magros. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias IL-10-1-beta e TNF-alfa também estavam significativamente elevadas no pâncreas dos ratos obesos.⁽¹⁶⁾

Considerando todos estes achados, podemos inferir que a esteatose pancreática é consequência do excesso de lipídios decorrente de um desequilíbrio no balanço energético corporal e que seu desenvolvimento é mediado, em parte, pelo status inflamatório crônico ocasionado pela obesidade. Novos estudos são necessários para melhor elucidação da inter-relação entre os processos imunomediados e sua base molecular.

DIAGNÓSTICO

Histologia

Análises de amostras de tecido pancreático à microscopia revelam a presença de numerosos adipócitos. Com o auxílio da imuno-histoquímica, é possível visualizar o acúmulo intracelular de gordura nos ácinos e ilhotas, o qual precede a infiltração do parênquima por adipócitos, segundo Lee e colaboradores.⁽¹⁸⁾

Imagem

Atualmente, a avaliação e quantificação do acúmulo de gordura pancreática são feitas de forma não invasiva, por meio de diferentes exames de imagem, como ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Todos visam à gradação indireta da infiltração gordurosa no pâncreas, objetivando encontrar resultados aproximados aos da análise histológica, cujas amostras são obtidas via biópsia, considerada o padrão ouro no diagnóstico desta condição. A esteatose pancreática é ainda, com certa frequência, um achado incidental nos exames de imagem. À ultrasonografia, apresenta-se como uma hiperecogenicidade do tecido pancreático.^(19,20) No entanto, a fibrose do parênquima também se mostra hiperecogênica sob esta técnica, o que de certa forma restringe seu emprego no rastreamento da esteatose.^(20,21) Limitante também é o fato de que, especialmente nos indivíduos obesos, o pâncreas não é bem ou completamente visualizado ao ultrassom.

A detecção da esteatose através da ultrasonografia se utiliza da comparação entre a ecogenicidade do pâncreas com aquela exibida pelo fígado e rins; uma ecogenicidade pancreática maior apontaria para a presença de gordura parenquimatosa, enquanto densidade semelhante à exibida pela gordura retroperitoneal indicaria maior severidade do quadro.⁽²²⁾

A análise do pâncreas esteatótico sob tomografia computadorizada (TC) revela um parênquima de densidade análoga à do tecido adiposo (Figuras 1 e 2). Trata-se de um exame rápido, amplamente disponível, que dispensa o emprego de contraste venoso para o diagnóstico da esteatose pancreática. No entanto, utiliza radiação ionizante, não possui sensibilidade adequada para a detecção dos casos leves de infiltração gordurosa focal e ainda não há limites definidos para o diagnóstico da esteatose pancreática.⁽²³⁾

À ressonância magnética (RM), a gordura macroscópica se apresenta hiperintensa, tanto nas sequências ponderadas em T1 quanto em T2 (Figuras 3 e 4). O gradiente eco (GRE) com desvio químico em “fase” e “oposição de fase” é utilizado na avaliação de gordura intracelular que, quando presente, provoca uma perda de intensidade de sinal nas imagens obtidas em “oposição de fase” comparativamente às obtidas em “fase”.^(24,25) Tal perda de sinal é proporcional à quantidade de gordura, sendo este um método de elevada acurácia na quantificação de gordura pancreática, quase equivalente à histologia e bioquímica para uso *in vivo*.

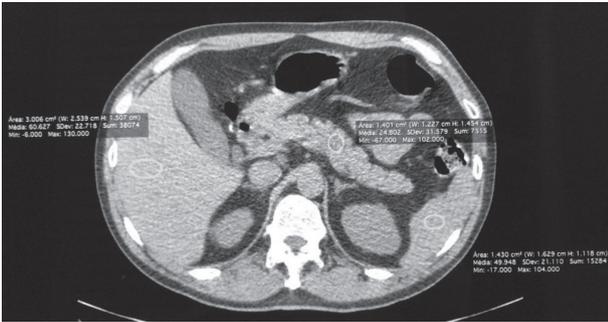


Figura 1
TC de abdome sem contraste – tecido análogo ao tecido adiposo.

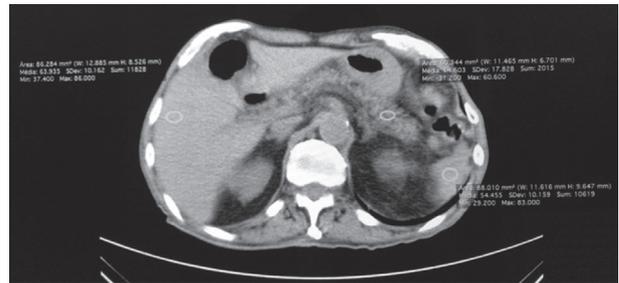


Figura 2
TC de abdome sem contraste – tecido análogo ao adiposo.

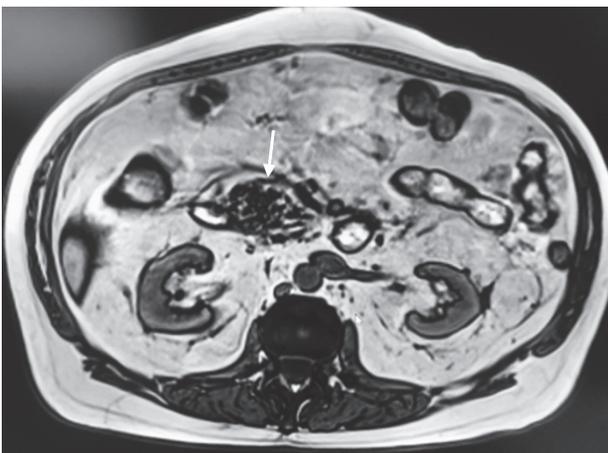


Figura 3
Ressonância magnética: método não invasivo de elevada acurácia

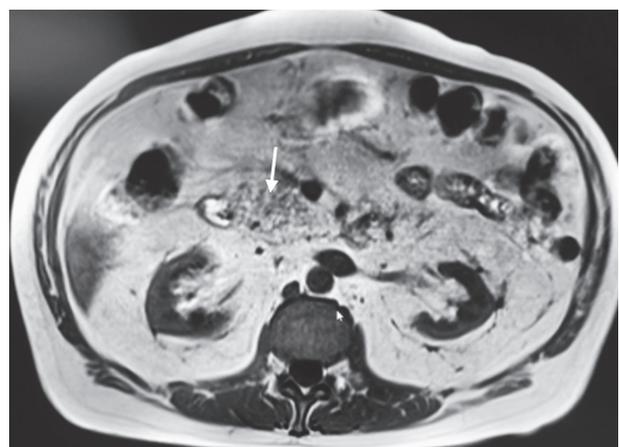


Figura 4
Ressonância magnética: método não invasivo de elevada acurácia

O ultrassom endoscópico (USE) surge como nova modalidade para o diagnóstico da esteatose pancreática. Devido à proximidade da sonda com o tecido pancreático, exibe resolução espacial superior àquelas apresentadas pela TC e RM, além de possibilitar a coleta de amostras do parênquima pancreático (Figuras 5, 6 e 7).⁽²⁶⁾ Contudo, é um procedimento invasivo, que requer sedação e que possui alguns riscos de complicação, embora estes sejam pequenos.



Figura 5
USE – Método superior à TC/RM; permite biópsia do tecido pancreático

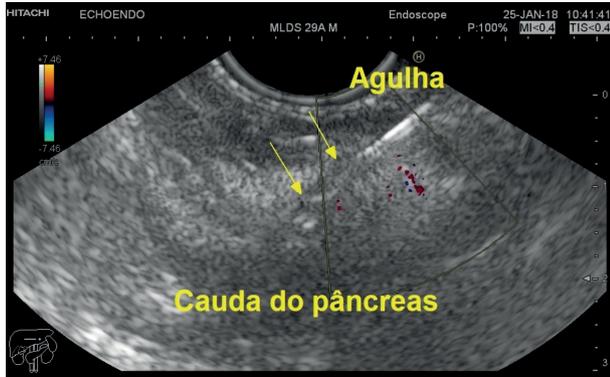


Figura 6

Biópsia do tecido pancreático

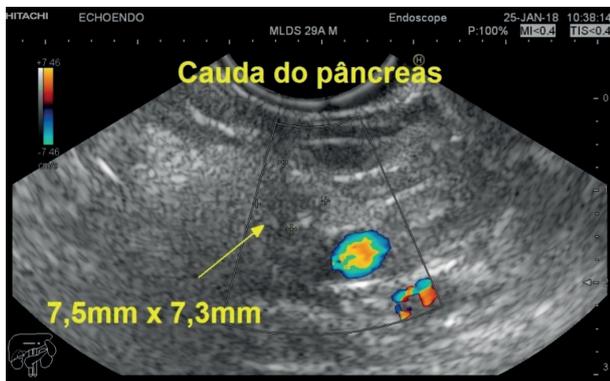


Figura 7

Ecoendoscopia permite análise mais detalhada e precisa do tecido pancreático

ETIOLOGIA

Como já discutido, a obesidade possui papel crucial na gênese da esteatose pancreática, resultando na infiltração do tecido pancreático por adipócitos. Em adição, a idade avançada também vem sendo associada à maior densidade lipídica do pâncreas. No indivíduo jovem, a quantidade de gordura aumenta proporcionalmente ao volume do parênquima pancreático. Já nos idosos, essa deposição não se guia pelo aumento volumétrico do pâncreas. No entanto, estas

não são as únicas condições responsáveis pelo depósito de gordura pancreática, podendo este ser causado por diabetes melito, síndromes congênicas, infecções e estados de desnutrição⁽²⁷⁻³⁴⁾ (Quadro 2).

Quadro 2

Etiologia da esteatose pancreática. Adaptada e traduzida de Tariq H et al.⁽³⁵⁾

- Idade avançada
- Obesidade
- Diabetes melito
- Consumo excessivo de álcool (>14g/semana)
- Hemocromatose
- Infecções virais: hepatite B, reovírus, vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS)
- Desnutrição: kwashiorkor
- Medicamentos: gencitabina e rosiglitazona
- Síndromes congênicas: fibrose cística, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Johanson-Blizzard, mutações heterozigotas de carboxil-éster-lipase

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

Síndrome metabólica e diabetes melito

A síndrome metabólica engloba um conjunto de fatores de risco metabólico que elevam as chances de um indivíduo desenvolver diabetes ou complicações cardiovasculares. Seus critérios diagnósticos incluem: obesidade central, intolerância à glicose ou diabetes já estabelecido, hipertensão arterial e dislipidemia; três ou mais destes itens fecham o diagnóstico.

Sepe e colaboradores encontraram uma alta prevalência de esteatose pancreática nos indivíduos que apresentavam síndrome metabólica, e estimaram que a presença de qualquer um dos componentes da síndrome aumenta a ocorrência de esteatose em 37%.⁽³⁶⁾ Wu et al. confirmaram em seus estudos que a esteatose pancreática está fortemente relacionada com parâmetros da síndrome metabólica.⁽³⁷⁾ Deduz-se, então, que o acúmulo de gordura pancreática pode representar uma das formas de expressão da síndrome, e alguns pesquisadores já sugerem que a DPGNA seja incorporada aos critérios diagnósticos deste distúrbio.⁽³⁸⁾

A resistência insulínica é considerada fator determinante e compartilhado no estabelecimento da DPGNA e diabetes, no entanto, a relação entre essas condições clínicas e sua cronologia ainda é controversa.

Vários estudos têm proposto uma potencial associação entre disglícemia, esteatose pancreática e disfunção das células beta. A explicação mais comumente aceita é a de que, nas células beta pancreáticas, a hiperglicemia inibiria a carnitina-parmitoil transferase I, por meio do aumento da malonil coenzima A, reduzindo a beta-oxidação mitocondrial e promovendo a deposição intracelular de triglicerídios. A resistência insulínica ocasionaria ainda a diminuição da ação inibitória da insulina sobre a lipólise nos tecidos periféricos, produzindo maior quantidade de ácidos graxos circulantes. A exposição crônica das células beta a tais ácidos graxos livres resultaria no aumento

do teor de triacilglicerol, diminuição da expressão do gene da insulina e maior risco de apoptose das células beta.⁽³⁹⁾ O efeito deletério da glicolipototoxicidade sobre as células das ilhotas pancreáticas parece favorecer sua disfunção, além de acelerar o estabelecimento do diabetes melito nos indivíduos predispostos, visto que promove a manutenção de um ciclo vicioso de deterioração contínua do estado glicometabólico.⁽⁴⁰⁾ Outra tese é que os adipócitos pancreáticos exerçam um efeito negativo parácrino sobre as células beta. Wang et al. observaram um aumento significativo de diabetes melito tipo 2 (DM2) em pacientes com DPGNA, em comparação com os indivíduos-controle saudáveis (12,6 *versus* 5,2%, $P < 0,001$, respectivamente). A análise de regressão revelou que a presença de esteatose pancreática estava associada a obesidade central, DPGNA e diabetes ($P < 0,001$).⁽⁴¹⁾ Corte et al. avaliaram o efeito metabólico da esteatose pancreática em uma população pediátrica obesa, constatando que havia uma associação positiva entre os níveis de resistência insulínica e a DPGNA.⁽⁴²⁾

Por outro lado, estudo recente conduzido por Saisho e colaboradores não encontrou uma relação causal entre esteatose pancreática e diabetes,⁽⁴³⁾ resultado confirmado por van der Zijl e colegas, que não evidenciaram correlação entre DPGNA e hiperglicemia decorrente de um padrão de secreção pancreática alterado.⁽⁴⁴⁾

Sabe-se atualmente que a esteatose pancreática pode estar presente na fase pré-diabética e que, após o estabelecimento

do DM, essa condição se agrava. No entanto, até o momento, o que se observou é que a DPGNA e o diabetes melito tipo 2 são consequências da obesidade, não se podendo afirmar que a esteatose pancreática desempenha algum papel na patogênese do DM2, sendo necessárias novas pesquisas para comprovar ou mesmo refutar essa inter-relação.

Insuficiência exócrina pancreática

É bem estabelecido na literatura que para a ocorrência de sinais e sintomas relacionados à insuficiência exócrina pancreática (IEP) deve haver um grande comprometimento das células acinares. Entretanto, Dupont e sua equipe teorizaram que a redução na secreção enzimática é um fenômeno precoce na lipomatose pancreática, e que esta seria a segunda causa mais frequente de insuficiência exócrina na população pediátrica.⁽⁴⁵⁾ De fato, em algumas síndromes congênitas (fibrose cística, síndrome de Shwachman-Diamond e síndrome de Johanson-Blizzard) há, com alguma frequência, a coexistência de IEP e esteatose pancreática, porém, dados científicos acerca do tema são escassos e não nos permitem inferir uma relação causal para a população em geral. Alguns relatos de caso⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾ propõem uma associação com insuficiência exócrina e, assim, novos estudos prospectivos devem ser realizados para determinar o real impacto da esteatose no pâncreas exócrino.

Pancreatite aguda

O risco para o desenvolvimento de pancreatite aguda é maior nos pacientes obesos e com síndrome metabólica, e está relacionado aos seguintes fatores: presença de colelitíase, seja pela maior formação de cálculos de colesterol devido à dieta hiperlipídica ou pela estase da vesícula biliar gerada por intervalos maiores entre as refeições como tentativa de redução do peso corporal; hipertrigliceridemia, cujo excesso de triglicerídios insolúveis no ambiente aquoso sanguíneo resulta em microtrombos na vasculatura pancreática, causando infarto e isquemia do órgão; efeito adverso das medicações utilizadas no diabetes/síndrome metabólica, como peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e inibidores da dipeptidil peptidase (DDP-4).⁽⁵⁰⁾ Tagushi et al. relataram maior risco relativo de morte nos quadros de pancreatite aguda em obesos quando comparado com controles de peso normal (RR 6,4; intervalo de confiança de 95%, 1,9-20,9).⁽⁵¹⁾ Estudos recentes têm demonstrado um aumento na resposta inflamatória nos pacientes obesos, orquestrada pelos adipócitos e mediada por citocinas pró-inflamatórias como leptina, IL-6, IL-1-beta e TNF-alfa, que facilitam a ocorrência de pancreatite aguda. Outro estudo evidenciou uma correlação significativa entre o grau de esteatose pancreática e a gravidade do quadro de pancreatite.^(8,52) Em nossa opinião, a esteatose pancreática pode ser uma condição relacionada à maior gravidade

dos quadros de pancreatite aguda, embora não seja fator causal para esta última.

Câncer de pâncreas

Obesidade, especialmente a forma central, é considerada um fator de risco bem definido para o câncer de pâncreas, assim como tabagismo, alcoolismo, história familiar, diabetes e pancreatite crônica. Stolzenberg e colegas afirmaram haver um risco maior de 45% para o desenvolvimento de câncer de pâncreas em indivíduos com $IMC > 35$.⁽⁵³⁾ Atualmente, novos estudos têm revelado uma possível contribuição da infiltração gordurosa do tecido pancreático na gênese do adenocarcinoma deste órgão.⁽⁵⁴⁾

Recentes pesquisas sugerem que o depósito de gordura no pâncreas acarrete a produção de adipocinas por estes adipócitos e que, quando associadas a outros fatores predisponentes encontrados no estado de obesidade, como estresse oxidativo e resistência insulínica, favoreçam a ocorrência de neoplasia.^(55,56) A presença de esteatose pancreática parece promover ainda uma maior progressão e propagação do tumor, segundo dados recentes.⁽⁵⁷⁾ Acredita-se que, à semelhança do que ocorre no fígado, o acúmulo de gordura pancreática possa levar a um estado pró-inflamatório crônico, que por sua vez ocasiona episódios repetidos de pancreatite aguda, até que as alterações características de pancreatite crônica se estabelecem e, secundário a esta, o adenocarcinoma se desenvolve.

Fístulas pancreáticas

Duodenopancreatectomia pode complicar com a ocorrência de fístulas pancreáticas, cujo risco se relaciona com a consistência macia do tecido pancreático remanescente.⁽⁵⁸⁾ Mathur et al. estabeleceram um estudo pioneiro que constatou que a presença de esteatose pancreática aumenta significativamente o risco para o surgimento de fístulas pós-operatórias ($P < 0,001$).⁽⁵⁹⁾

Outras pesquisas confirmaram essa interrelação,⁽⁶⁰⁾ e Lee e seus colaboradores concluíram que a consistência do pâncreas está intimamente relacionada com a quantidade de gordura neste depositada.⁽⁶¹⁾ Em adição, um estudo mostrou que indivíduos que possuíam 10% de tecido adiposo no pâncreas apresentavam maior risco de complicações pós-cirúrgicas, como deiscência de anastomose e fístulas pancreáticas.⁽⁶²⁾

CONCLUSÃO

Após revisão da literatura, concluímos que a esteatose pancreática possui uma associação significativa com a obesidade e síndrome metabólica. Os componentes desta síndrome provocam alterações metabólicas, como resistência insulínica, inflamação tissular e estresse oxidativo, que contribuem para o surgimento, agravamento e progressão desta situação clínica. Embora facilmente detectada pelos exames de imagem, poucos estudos sobre a esteatose pancreática foram desenvolvidos até

então, e o que outrora era considerada uma condição inócua, hoje parece apresentar implicações clínicas expressivas.

Novas pesquisas são necessárias para o estabelecimento de critérios clínicos,

patológicos e radiológicos, a fim de instituir normas padronizadas para o diagnóstico e classificação dos diferentes estágios da doença, estratégias para seu tratamento e complicações a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
2. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
3. Vague J. La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947; 55: 339.
4. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14: 72-93.
5. Ogilvie R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol.* 37, 473-481 (1933).
6. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A* 86a,367-373 (1978).
7. Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum. Pathol.* 15, 677-683 (1984).
8. Smits MM & van Geenen EJM *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 169-177 (2011).
9. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI et al. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* (2005) 280(42):35361-71.
10. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* (2014) 41(1):36-48.
11. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2005) 25(10):2062-8.
12. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* (2013) 3(2):785-97.
13. Jager J, Aparicio-Vergara M, Aouadi M. Liver innate immune cells and insulin resistance: the multiple facets of Kupffer cells. *J Intern Med* (2016) 280(2):209-20.
14. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* (2006) 12(46):7413-20.
15. Henkel J, Gartner D, Dorn C, Hellerbrand C, Schanze N, Elz SR et al. Oncostatin M produced in Kupffer cells in response to PGE₂: possible contributor to hepatic insulin resistance and steatosis. *Lab Invest* (2011) 91(7):1107-17.
16. Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C et al. A Mouse Model of Metabolic Syndrome: insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 212-223.
17. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas* 2010; 39: 1185-1190.

18. Lee JS, Kim SH, Jun DW et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1869-1875.
19. Al-Haddad M et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas* 38, 672-675 (2009).
20. Schneider K, Harms K & Fendel H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur. J. Pediatr.* 146, 508-511 (1987).
21. Shawker TH., Linzer M & Hubbard VS. Chronic pancreatitis: the diagnostic significance of pancreatic size and echo amplitude. *J. Ultrasound Med.* 3, 267-272 (1984).
22. Worthen N J & Beabeau D. Normal pancreatic echogenicity: relation to age and body fat. *AJR Am. J. Roentgenol.* 139, 1095-1098 (1982).
23. Katz DS et al. Using CT to reveal fat containing abnormalities of the pancreas. *AJR Am. J. Roentgenol.* 172, 393-396 (1999).
24. Kim HJ et al. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI. *AJR Am. J. Roentgenol.* 188, 429-432 (2007).
25. Kovanlikaya A et al. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. *Pediatr. Radiol.* 35, 601-607 (2005).
26. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, Wallace MB, Scolapio J, Woodward T et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas.* 2009;38(6):672-675.
27. Jones JS. Adult cystic fibrosis (mucoviscidosis). Fatty replacement of the pancreas in a woman aged 47 years. *Br J Dis Chest.* 1970;64(1):25-36.
28. Cubuk M, Arslan G, Ceken K, Ozkaynak C, Luylici E. Schwachman-Diamond syndrome. A case report. *Acta Radiol.* 2000;41(6):627-628.
29. Lee JH, Bae SH, Yu JJ, Lee R, Yun YM, Song EY. A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child. *J Korean Med Sci.* 2008;23(1):142-145.
30. Daentl DL, Frias JL, Gilbert EF, Opitz JM. The Johanson-Blizzard syndrome: case report and autopsy findings. *Am J Med Genet.* 1979;3(2):129-135.
31. Raeder H, Haldorsen IS, Ersland L, Gruner R, Taxt T, Sovik O, Molven A et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. *Diabetes.* 2007;56(2):444-449.
32. Sasaki M, Nakanuma Y, Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathol Int.* 1998;48(7):566-568.
33. Diamond I, Vallbona C. Kwashiorkor in a North American white male. *Pediatrics.* 1960;25:248-257.
34. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2014;5(4):415-419.
35. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterol Res.* 2016;9(6):87-91.
36. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:987-993.
37. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 77.
38. Musso G. et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 31, 562-568 (2008).
39. Zhang X, Cui Y, Fang L et al. Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas* 2008; 37: e31-e38.

40. Poitout V, Amyot J, Semache M et al. Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 289-298.
41. Wang CY, Ou HY, Chen MF et al. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000297.
42. Della Corte C, Mosca A, Majo F et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 656-662.
43. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20: 933-942.
44. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:459-467.
45. Dupont C. et al. Pancreatic lipomatosis and duodenal stenosis or atresia in children. *J. Pediatr.* 115, 603-605 (1989).
46. Lozano M. et al. Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. *Pancreas* 3, 580-582 (1988).
47. Midiri M et al. MR imaging of pancreatic changes in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia major. *AJR Am. J. Roentgenol.* 173, 187-192 (1999).
48. So CB, Cooperberg PL, Gibney RG & Bogoch A. Sonographic findings in pancreatic lipomatosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 149, 67-68 (1987).
49. Aubert A et al. Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea [French]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 31, 303-306 (2007).
50. Khatua B, El-Kurdi B, Singh V. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 33:000-000 (2017).
51. Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M et al. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database. *Pancreas.* 2014;43:863-866.
52. Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA et al. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295:G552-558.
53. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol.* 2008;167:586-597.
54. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med.* 2010;61:301-316.
55. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7:e330-341.
56. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014;5:e53.
57. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg.* 2009;208:989-994. (discussion 994-986).
58. Yang DM, Kim HC, Ryu JK, Joo KR & Ahn KJ. Sonographic appearance of focal fatty infiltration of the pancreas. *J. Clin. Ultrasound* 38, 45-47 (2010).
59. Mathur A et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann. Surg.* 246, 1058-1064 (2007).
60. Gaujoux S et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 148, 15-23 (2010).
61. Lee SE et al. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.* 251, 932-936 (2010).
62. Rosso E. et al. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 13, 1845-1851 (2009).

Heterogeneidade da Síndrome de Sjögren: Estado da arte para a prática clínica

Heterogeneity of Sjögren's Syndrome: The state of the art for clinical Practice

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

Professora de Reumatologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Reumatologista do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

Mestre e Doutora pela UNIFESP

Pós-doutorado em Reumatologia pela 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

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica caracterizada por xerostomia e xerofthalmia decorrentes de disfunção das glândulas salivares. Além do envolvimento glandular, qualquer sistema orgânico pode ser comprometido pela patogenia desta doença. Por esta razão, SS é caracterizada por manifestações clínicas pleomórficas, cujas características e gravidade podem variar muito de um paciente para outro. Define-se SS como primária, quando ocorre isoladamente, ou secundária, quando se manifesta em associação com outras doenças autoimunes sistêmicas. Quanto a sua patogenia, diferentes modelos experimentais têm sido propostos, envolvendo fatores genéticos e ambientais para explicar seu desenvolvimento. Sejam quais forem, parece ser crucial para o desenvolvimento da doença o surgimento de linfócitos B autorreativos aberrantes, conduzindo à produção de autoanticorpos e à formação de imunocomplexos. O diagnóstico da síndrome de Sjögren é baseado em sinais e sintomas clínicos característicos, bem como em testes específicos que incluem histopatologia de glândulas salivares e autoanticorpos. Novos critérios de classificação e escores de atividade da doença foram desenvolvidos principalmente para fins de pesquisa. No entanto, tais critérios também são úteis na prática clínica diária. O tratamento da síndrome de Sjögren deve ser conduzido pelo reumatologista e varia desde terapias locais e sintomáticas destinadas a controlar o ressecamento até medicamentos sistêmicos, incluindo agentes modificadores da doença e agentes biológicos. O objetivo deste artigo de revisão é sumarizar a literatura recente sobre a síndrome de Sjögren, desde sua patogênese até as opções terapêuticas atuais.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; autoimunidade; mimetismo molecular; síndrome sicca; biomarcadores

ABSTRACT

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease characterized by xerostomia and xerophthalmia due to salivary gland dysfunction. In addition to glandular involvement, any organ system can be compromised by the pathogenesis of this disease. For this reason, SS is characterized by pleomorphic clinical manifestations, the characteristics and severity of which can vary greatly from one patient to another. SS is defined as primary, when it occurs alone, or secondary, when it manifests in association with other systemic autoimmune diseases. Regarding its pathogenesis, different experimental models have been proposed, involving genetic and environmental factors to explain its development. Whatever they are, it seems to be crucial for the development of the disease the emergence of aberrant self-reactive B lymphocytes, leading to the production of autoantibodies and the formation of immune complexes. The diagnosis of Sjögren's syndrome is based on characteristic clinical signs and symptoms, as well as on specific tests that include histopathology of salivary glands and autoantibodies. New classification criteria and disease activity scores have been developed primarily for research purposes. However, such criteria are also useful in daily clinical practice. The care of Sjögren's syndrome should be coordinated by the rheumatologist. It ranges from local and symptomatic therapies aimed at controlling dryness to systemic medications, including disease-modifying agents and biological agents. The aim of this review article is to summarize the recent literature on Sjögren's syndrome, from its pathogenesis to current therapeutic options.

Keywords: Sjögren's syndrome; autoimmunity; molecular mimicry; sicca syndrome; Biomarkers

INTRODUÇÃO

Síndrome de Sjögren (SS) é um transtorno multissistêmico e heterogêneo em sua apresentação, curso e desfecho.⁽¹⁾ Caracteriza-se pela presença de lesões imunomediadas em glândulas lacrimais, levando ao ressecamento da boca (xerostomia) e dos olhos (xeroftalmia). O distúrbio glandular e subsequente ressecamento pode afetar outras superfícies mucosas, como vias aéreas, aparelho digestivo e vagina, resultando no quadro clínico conhecido como "*síndrome sicca*". Por sua natureza sistêmica, a SS acarreta manifestações clínicas extremamente pleomórficas. Em relação ao impacto da SS na qualidade de vida, a doença afeta negativamente a atividade diária do paciente em razão da alta prevalência de fadiga, depressão, ansiedade e diminuição da performance física. SS é definida como "primária" se não estiver associada a outras doenças, ou "secundária" se ocorrer em associação com uma doença autoimune subjacente do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou esclerose sistêmica (ES).

HISTÓRICO

SS recebeu esse nome em homenagem ao oftalmologista sueco Henrik Sjögren (1899-1986).⁽²⁾ Em 1929, Dr. Sjögren descreveu o caso de um paciente que se queixava de olhos secos, ressecamento oral e poliartralgia. Ele notou que a combinação

desses sintomas poderia ser uma entidade distinta e começou a descrever pacientes sob um diagnóstico "guarda-chuva" de ceratoconjuntivite seca. Avaliações criteriosas e prospectivas foram realizadas, contendo anotações clínicas e microscópicas. Em 1933, Henrik Sjögren descreveu a evolução de 19 pacientes, defendendo a tese de que haveria uma nova condição clínica a ser descrita, a qual denominou por "Ceratoconjuntivite Seca".⁽²⁾ A tese foi recebida com grande entusiasmo, mas também foi frontalmente criticada por seus opositores, o que acarretou o encerramento das atividades acadêmicas de Henrik Sjögren. No entanto, ele continuou sua atividade clínica e foi parar em Jönköping, uma cidade no sul da Suécia, em 1935.

A despeito de todas as críticas à sua tese, Henrik Sjögren ganhou notoriedade internacional, que começou com a tradução, em 1943, de sua tese para o inglês por um oftalmologista australiano, Bruce Hamilton, e o subsequente convite para se tornar professor convidado no Royal Australian College of Ophthalmologists. Este passeio pela Austrália foi parte de uma rota que o levou ao redor do mundo. Henrik Sjögren foi um grande clínico, com ampla atividade assistencial. Como reconhecimento de seu trabalho e reputação internacional, ele foi agraciado com o título de professor associado pela Universidade de Gotemburgo em 1957. Em 1961, o governo sueco concedeu-lhe o merecido título de "professor".

EPIDEMIOLOGIA

SS afeta principalmente mulheres (razão média entre mulheres e homens 9:1), com média de idade variando de 51,6 anos ($\pm 13,8$) a 62 (± 13) anos.^(3,4) No entanto, o início dos primeiros sintomas pode ocorrer anos antes do diagnóstico. Em relação à prevalência de SS na Europa, Cornec e Chiche analisaram três estudos epidemiológicos robustos e uma prevalência combinada estimada de cerca de 39/100.000 (0,04%) acerca da influência de geolocalização e etnicidade na epidemiologia da SS primária (SSp).^(4,5) Um estudo realizado na população da Grande Área de Paris revelou que pacientes com ascendência não europeia apresentaram prevalência duas vezes maior de SS em comparação com as pessoas de origem europeia.

No Brasil, os primeiros dados sobre a prevalência de SSp foram desenvolvidos por Valim et al. em 2013 na cidade de Vitória, Espírito Santo.⁽⁵⁾ Embora possivelmente subestimada, a prevalência nessa região foi de 0,17%. Outro estudo epidemiológico brasileiro relevante foi descrito em Montes Claros em relação à presença da infecção por Covid-19 e a incidência da SS, antes e durante a pandemia pelo coronavírus Covid-19.⁽⁶⁾ Os dados foram extraídos do banco de dados públicos do Ministério da Saúde do Brasil (DATASUS, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>) de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, nas cinco macrorregiões brasileiras. Os autores evidenciaram que, ao longo do triênio 2017-2019, o número médio de casos novos

diagnosticados como SS foi de 1.267, ao passo que em 2020 o número aumentou para 1.909 indivíduos registrados, um incremento de cerca de 50,7% no período comparado. O incremento foi consistente nas cinco macrorregiões brasileiras, variando de +27,3% na Região Sul para +105,6% na Região Centro-Oeste. O aumento geral no Brasil foi de +642 (+50,7%) casos, comparando com o período anterior e durante a pandemia de Covid-19. Embora tenhamos observado um aumento ao longo de todos os meses de 2020, mais casos de SS foram relatados durante os meses seguintes à primeira onda brasileira de casos de Covid. Esses dados suscitam e fundamentam indagações acerca do papel infeccioso na patogênese da SS.

PATOGÊNESE

À semelhança de outras doenças autoimunes, a etiologia de SS é desconhecida.⁽⁷⁾ Até o momento, é amplamente aceito que a exposição a fatores ambientais específicos em indivíduos suscetíveis possa desempenhar um papel crucial, levando à desregulação do sistema imunológico e ocorrência de doenças. Mais especificamente, um desarranjo do sistema imune inato tem papel fundamental na patogênese da SS, especialmente nas fases iniciais da doença, através de um mecanismo envolvendo a via do interferon (IFN) (Figura 1).

O termo "epitelite" autoimune é cada vez mais utilizado para descrever essa condição.⁽⁷⁻⁹⁾ De fato, as células epiteliais

desempenham um duplo papel na patogênese da SS, pois representam o alvo do processo da doença autoimune, mas também os gatilhos da ativação imune. Interessantemente, inflamação local e produção de certas citocinas, tais como interferon gama ($\text{IFN-}\gamma$) e fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) podem contribuir para a disfunção da glândula secretora observada na SS, rompendo a estrutura das células epiteliais.

Por outro lado, o sistema imunológico adaptativo tem papel central no desenvolvimento da SS. De fato, persistente ativação de células B e proliferação de células Th1 e Th17 contribuem para a progressão da doença. Finalmente, nos últimos anos, os pesquisadores se concentraram em avaliar o funcionamento de células epiteliais, que demonstraram ser fatores relevantes neste complexo cenário patogênico.

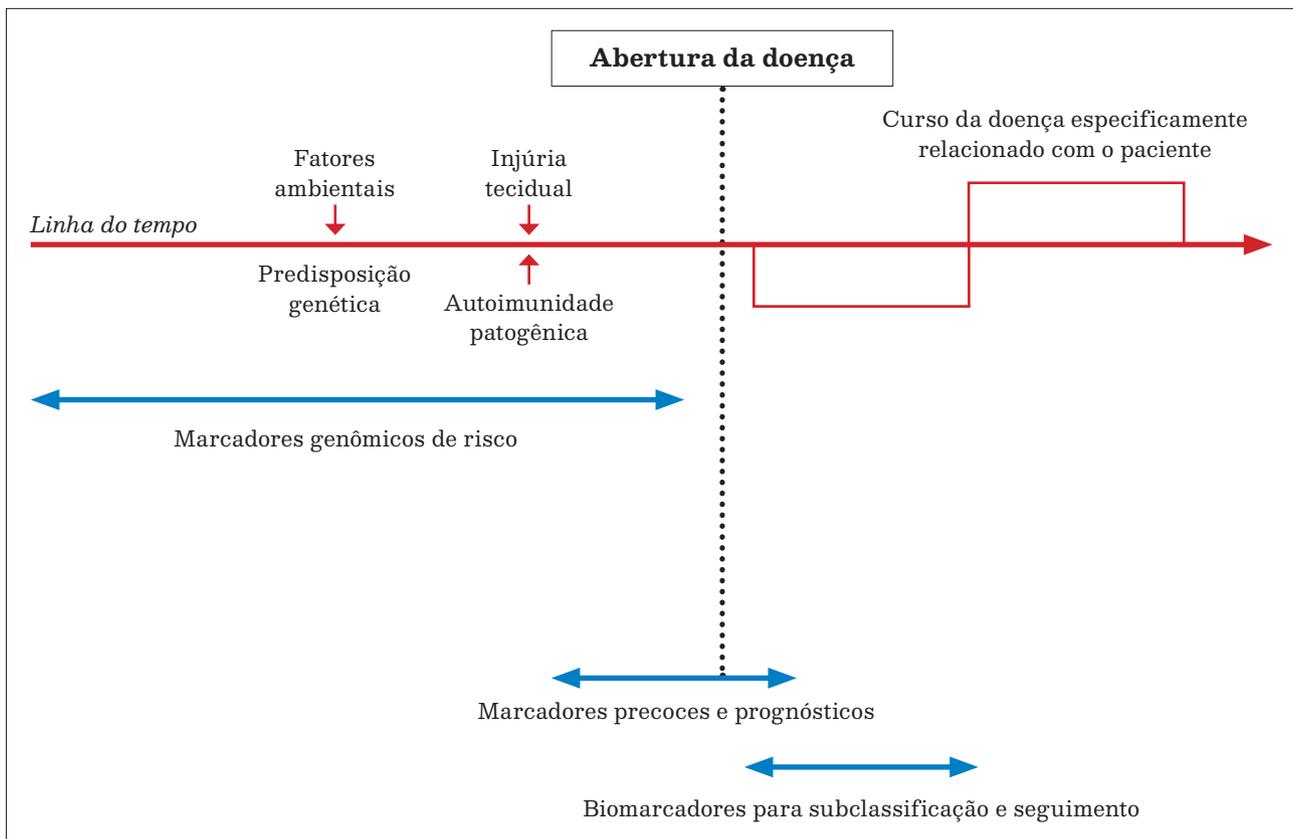


Figura 1

Representação esquemática de um período pré-clínico longo e assintomático da síndrome de Sjögren, seguida por um diagnóstico comumente tardio. O seguimento a longo prazo com base em biomarcadores é escasso e o diagnóstico é tardio, dificultando o prognóstico. A facilidade de coleta, a reprodutibilidade e a proximidade com o órgão-alvo fazem da saliva um biofluido privilegiado para a descoberta de biomarcadores, com palpáveis implicações para a prática clínica relacionada à síndrome de Sjögren.

Fatores ambientais

Diferentes agentes infecciosos, especialmente vírus, têm sido considerados como potenciais desencadeadores patogênicos da SS,⁽⁷⁻⁹⁾ dentre eles o vírus Epstein-Barr (EBV), que foi encontrado na biópsia de glândula lacrimal, bem como em espécimes de saliva e glândulas salivares. De fato, o EBV favorece a liberação de autoantígenos através de apoptose de células epiteliais e mimetismo molecular. O EBV também é capaz de ativar a resposta imune inata, aumentando a expressão de IFN através da interação com receptores Toll-like endossômicos (TLRs) dos tipos 3, 7 e 9. No entanto, até o momento nenhuma associação clara com infecções virais (EBV, vírus da hepatite C, HTLV1 e Coxsackie A) foi encontrada na SS.

A associação da SS à infecção pela SARSCoV-2 tem sido amplamente explorada, inclusive em estudos brasileiros. A nova infecção viral causada pelo SARSCoV-2 parece levar ao aparecimento ou à exacerbação da doença autoimune em pacientes geneticamente predispostos, incluindo a SS, e o mimetismo molecular parece estar envolvido neste mecanismo.

Fatores genéticos e epigenéticos

Supõe-se que os fatores genéticos desempenhem um papel importante na patogênese da SS.⁽⁷⁻⁹⁾ Estudos de associação familiar mostraram que cerca de um terço dos pacientes com SS tem um parente

com outra doença do tecido conjuntivo. Em particular, gêmeos têm maior risco de desenvolver SS do que indivíduos com SS aleatoriamente. Mais recentemente, associações entre alguns alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) (por exemplo, HLA DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01) e suscetibilidade à SS foram demonstradas por estudos genômicos. Dentre os mecanismos patogênicos envolvidos na SS, polimorfismos do fator regulatório do interferon 5 (IRF5) têm sido estudados também. De fato, essa proteína está envolvida na sinalização do IFN tipo I e STAT4, regulando a via do IFN tipo II.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações glandulares

O ressecamento ocular e/ou bucal são os sintomas mais frequentemente apresentados pelos pacientes com SS.⁽¹⁰⁾ Praticamente todos os pacientes relatam pelo menos um deles (98%), enquanto 89% apresentam ambos os sintomas. Sintomas de diminuição da produção salivar incluem disfagia, disgeusia (alteração da sensação do paladar), dor e ardência. Os pacientes geralmente se queixam de comprometimento na deglutição de alimentos secos ou incapacidade de falar por longos períodos sem beber líquidos.

O exame físico da boca pode revelar mucosa oral eritematosa e seca, língua lobulada, cárie dentária, doença periodontal, sialadenite bacteriana, candidíase e queilite angular. Aumento recorrente

ou crônico de glândulas salivares maiores também é frequente, ocorrendo em aproximadamente um terço dos pacientes. Empastamento glandular geralmente envolve glândulas parótidas; no entanto, as glândulas submandibulares ou sublinguais também podem ser afetadas. O alargamento

glandular pode começar unilateralmente, embora possa geralmente se tornar bilateral. Portanto, diante de um paciente com aumento unilateral persistente de glândula salivar, é necessária investigação. O diagnóstico diferencial do edema glandular é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1

Diagnóstico diferencial do alargamento de glândulas salivares⁽¹¹⁾

Causas	Comentários
Sialadenose (ou sialose)	Aumento bilateral não doloroso das glândulas salivares maiores (tipicamente as parótidas) associado a outros distúrbios (endócrinos/metabólicos, nutricionais, induzidos por fármacos)
Sialolitíase	Obstrução ductal causando dor e inchaço da glândula salivar afetada (tipicamente unilateral, pode complicar a síndrome de Sjögren)
Infecções	
Bacterianas	Geralmente unilateral, inchaço doloroso devido à infecção bacteriana (por exemplo, parotidite supurativa aguda). Pode complicar a síndrome de Sjögren
Micobactérias	Formas raras de tuberculose extrapulmonar
Virais	Parotidite viral aguda – caxumba (bilateral), doença das glândulas salivares do HIV, outros vírus. Pacientes infectados pelo HCV podem apresentar sinais histológicos de sialadenite semelhantes aos da síndrome de Sjögren
Vasculites	Pode envolver glândulas parótidas (raras, bilaterais ou unilaterais)
Sarcoidose	Pode envolver glândulas parótidas ou lacrimais. Síndrome de Heerfordt: uveíte, febre, aumento da parótida, paralisia facial
Neoplasia	Histologia diversa; linfoma (geralmente unilateral, pode complicar a síndrome de Sjögren)
DR-IgG4	O infiltrado linfoplasmocitário enriquecido com plasmócitos IgG4-positivos pode afetar as glândulas lacrimal, parótida e submandibular (também denominada síndrome de Mikulicz)
Amiloidose	Pode causar aumento das glândulas salivares
Hipertrofia de masseter	Aumento assintomático de um ou ambos os músculos masseteres (pode mimetizar aumento da parótida)
Pneumoparótida	Passagem de ar através do orifício parotídeo e para os ductos em indivíduo que aumenta a pressão intraoral por sopro forçado
Fármacos	Raros (contraste iodado, iodo radioativo-131, anestésicos, outros)

A disfunção da glândula lacrimal causa anormalidades quantitativas do filme lacrimal, levando à inflamação crônica da superfície ocular. Síndrome do olho seco, também conhecida como ceratoconjuntivite seca, pode causar um amplo espectro de sinais e sintomas caracterizados por fotossensibilidade, eritema, prurido ou sensação de corpo estranho. Os sintomas oculares são agravados por atividades como piscar, ler, usar aparelhos de computador, dirigir ou

assistir televisão. Além disso, os sintomas oculares são agravados por ambientes ventosos, empoeirados, esfumaçados ou secos. É digno de nota que sintomas de ressecamento ocular e oral são muito comuns na prática clínica, e são mais frequentes que a SS, principalmente entre idosos. Consequentemente, o diagnóstico diferencial deve incluir diferentes condições responsáveis pela redução da secreção lacrimal e/ou salivar (Tabela 2).

Tabela 2

Diagnóstico diferencial de condições associadas ao ressecamento da boca e/ou dos olhos⁽¹¹⁾

Fármacos (muitos)	Causa mais comum, especialmente entre pacientes idosos. Principalmente relacionada a ações anticolinérgicas e/ou simpaticomiméticas (por exemplo, antidepressivos, benzodiazepínicos, agentes antiespasmódicos, betabloqueadores, anti-histamínicos, diuréticos, opioides etc.). Pode agravar os sintomas de sicca em doentes com SS.
Envelhecimento	A produção salivar de alimentos e lágrimas diminui em um paciente idoso (risco aumentado em indivíduos expostos a múltiplos medicamentos)
Neuropática	Estímulo reduzido das glândulas exócrinas (por exemplo, diabetes, doença de Parkinson, esclerose múltipla)
Desidratação	Diminuição da produção de saliva (por exemplo, <i>diabetes mellitus</i> , diuréticos, doença renal em estágio terminal, percepção da sede prejudicada etc.)
Remoção cirúrgica das glândulas salivares	Causa iatrogênica
Radioterapia de cabeça e pescoço	Danos às glândulas lacrimais e/ou glândulas salivares
Tabagismo	O tabagismo prolongado altera significativamente a taxa de saliva e o pH salivar
Abuso de álcool	Danos da mucosa e glândulas salivares
Ambiente seco/ventoso	Aumento da evaporação da lágrima e da saliva
Sialadenite pelo vírus da hepatite C	Pode causar aumento das glândulas salivares e redução da produção salivar
Doença das glândulas salivares do HIV	Relacionado com infiltração linfocítica ou com uso de determinados medicamentos antirretrovirais
Estresse, depressão e ansiedade	Por influência de atividade simpática que controla a secreção salivar

Tabela 2 (continuação)

Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro crônica	Relacionado a infiltração linfocítica, lesão parenquimatosa e fibrose
Amiloidose	Infiltração amiloide e destruição das glândulas salivares
Sarcoidose	Infiltração granulomatosa pode levar à xerostomia

Sintomas relacionados a outras disfunções das glândulas exócrinas são relativamente comuns.⁽¹⁰⁾ O ressecamento do trato respiratório pode causar rouquidão persistente e crônica e tosse não produtiva. O envolvimento cutâneo é caracterizado por xerose cutânea, enquanto a redução da secreção vaginal leva à dispareunia e desconforto local. Além disso, diminuição da secreção das glândulas exócrinas do aparelho digestivo pode envolver pâncreas e estômago, causando disfunção pancreática e hipocloridria, respectivamente.

Sintomas constitucionais gerais

A fadiga é relatada por cerca de 70% a 80% dos pacientes com SS, e muitas das vezes exerce impacto negativo na sua qualidade de vida.⁽¹⁰⁾ Outros sintomas gerais inespecíficos são distúrbios do sono, ansiedade, depressão e dor crônica generalizada. Alguns pacientes com SS, geralmente mulheres de meia-idade, apresentam uma tríade clínica caracterizada por ressecamento, dor e fadiga. Curiosamente, este subgrupo de pacientes apresenta manifestações clínicas menos exuberantes e com menor prevalência de autoanticorpos. Nesse caso, o diagnóstico diferencial entre SS e

outras doenças potenciais, como menopausa, hipotireoidismo, diabetes, malignidade, depressão ou fibromialgia, pode ser particularmente desafiador.

Envolvimento musculoesquelético

O envolvimento musculoesquelético (mialgia, artralgia e rigidez matinal) está presente na maioria dos pacientes com SS.^(10,12) Artralgia é o sintoma mais comum, relatado em até 75% dos casos, enquanto artrite é notada em aproximadamente 10% dos pacientes com SS. A artrite, quando ocorre, é predominantemente simétrica, geralmente mono ou oligoarticular com o envolvimento de articulações interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas e punhos. A grande maioria das artrites relacionadas à SS primária é não erosiva. A presença de artrite erosiva é uma característica de SS secundária associada à artrite reumatoide (AR).

Envolvimento dermatológico

Além da xerose (ressecamento da pele), que é a manifestação cutânea mais comum da SS, outras manifestações cutâneas podem ser notadas.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Eritema anular é uma

dermatose não cicatricial, não produtora de atrofia, caracterizada por lesões policíclicas anulares que ocorrem tipicamente em áreas foto-expostas. Caracteriza-se por ampla borda elevada e área de palidez central. Em analogia com lúpus eritematoso cutâneo subagudo, o eritema anular relacionado à SS está fortemente associado à positividade de autoanticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB. As lesões vasculíticas cutâneas são, em sua maioria, representadas por púrpura palpável, mais comumente distribuída na parte inferior dos membros, mas outras entidades clínicas, como úlceras cutâneas, vasculite urticariforme ou nódulos cutâneos têm sido relatados.

A biópsia de pele não é obrigatória para o diagnóstico, mas quando realizada mostra vasculite leucocitoclástica na maioria dos casos. Pacientes com vasculite apresentam prevalência de anticorpos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB e cerca de um terço deles tem um teste de crioglobulina positivo. O fenômeno de Raynaud é relatado em 10% a 20% das pacientes com SS e, na maioria dos casos, precede o início dos sintomas de síndrome sicca. Tipicamente, seu curso clínico é mais brando do que na esclerose sistêmica.

Envolvimento do aparelho respiratório

O envolvimento do aparelho respiratório é frequentemente descrito entre pacientes com SS.^(10,12) A prevalência de acometimento

pulmonar nesses pacientes é estimada estar entre 9% e 24%, mas anormalidades subclínicas dos testes de função pulmonar (TFP), lavado broncoalveolar (LBA) e tomografia computadorizada (TC) podem ser identificadas em até 75% dos pacientes. Ressecamento de vias aéreas superiores pode promover crostas nasais, epistaxe e rinosinusite. Muco espesso nas cordas vocais pode causar rouquidão crônica e aproximadamente 50% dos pacientes com SS queixam-se de tosse crônica não produtiva decorrente de ressecamento traqueal (xerotraqueia). Além disso, o ressecamento das vias aéreas predispõe os pacientes com SS a atelectasias, bronquiectasias e episódios recorrentes de infecções do trato respiratório. Em relação ao acometimento das vias aéreas inferiores, a manifestação mais típica é bronquiolite (principalmente bronquiolite folicular). Uma variedade de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) é descrita, por exemplo, como pneumonia intersticial não específica (o padrão histopatológico mais comum), pneumonia em organização, pneumonia intersticial linfocítica e pneumonia em organização criptogênica. Do ponto de vista clínico, as DPIs são caracterizadas por tosse e dispnéia. Aliada a esses sintomas, a presença das alterações tomográficas típicas em associação ao comprometimento restritivo com redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) nos TFPs sugerem fortemente a presença em uma DPI. Outras complicações respiratórias descritas

incluem amiloidose, linfoma BALT (linfoma do tecido linfóide associado aos brônquios), doença tromboembólica, hipertensão arterial pulmonar e doença pleural.

Considerando a frequência e a gravidade potencial da doença pulmonar na SS, recomenda-se triagem de todos os pacientes.⁽¹²⁾ Em geral, todos os pacientes assintomáticos devem ser submetidos a uma radiografia de tórax basal e seriada e monitoramento com TFP. Em pacientes com sintomas respiratórios, TFP completa e TCAR devem ser feitas para avaliar se há envolvimento pulmonar e, em certos casos, exames complementares (por exemplo, ecocardiograma,

TC, angiografia pulmonar ou broncoscopia) podem ser necessários para esclarecer a causa subjacente dos sintomas.

Envolvimento neurológico

O envolvimento do sistema nervoso pode ser observado em até 20% dos pacientes com SS, por vezes antecipando os sintomas da sicca.⁽¹⁰⁻¹²⁾ A forma de apresentação clínica pode ser dividida anatomicamente em três categorias: sistema nervoso central, neuropatias periféricas e manifestações do sistema nervoso autônomo (Tabela 3). Na SS primária, o envolvimento neurológico é a manifestação extraglandular mais comum.

Tabela 3

Principais manifestações do envolvimento do sistema nervoso central, periférico e autônomo na síndrome de Sjögren primária⁽¹³⁾

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico	Sistema Nervoso Autônomo
Envolvimento multifocal/ Focal	Polineuropatia sensorial axonal distal	Pupilas de Adie
Acidente vascular cerebral	Neuropatia de fibras pequenas	Distúrbios da atividade motora gastrointestinal
NMOSD	Polineuropatia sensoriomotora	Disfunção vesical
Síndrome semelhante à esclerose múltipla	Mononeuropatia múltipla	Hipotensão ortostática
Síndrome semelhante à ELA	Ganglionopatia sensorial	Arritmia cardíaca
Envolvimento difuso	Neuropatias de nervos cranianos	Disfunção secretomotora
Disfunção cognitiva	PDIC	Anidrose
Demência	Doenças do neurônio motor	
Alterações psiquiátricas		
Meningoencefalite asséptica		

NMOSD: Desordens do espectro da neuromielite óptica; ELA: esclerose lateral amiotrófica; PDIC: polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

De acordo com diferentes estudos de coorte, as manifestações neurológicas podem ocorrer em 18% a 45% dos pacientes com SSp, sendo o sistema nervoso periférico o local de acometimento mais frequente quando comparado ao sistema nervoso central e sistema autônomo.⁽¹⁰⁾ Algumas complicações neurológicas compartilham fisiopatologia convergente, embora a base patológica de outras condições, sobretudo o comprometimento cognitivo na SSp, seja menos claro.

A heterogeneidade das manifestações neurológicas na SSp dificulta o diagnóstico e abordagem ao tratamento, que deve ser direcionado para o mecanismo neuropatológico subjacente. A Tabela 3 descreve as manifestações mais relevantes do envolvimento do sistema nervoso central, periférico e autônomo na SS primária.⁽¹³⁾ A prevalência de manifestações do SNC na SSp varia de 2,5% a 60%, provavelmente devido à falta de uma definição unificada, levando a grandes diferenças entre os estudos e à variabilidade do quadro clínico. A vasculopatia linfocítica inflamatória e isquêmica de pequenos vasos do cérebro pode ser subseqüentemente demonstrada por angiografia e histopatologia, e pacientes com vasculite do SNC frequentemente apresentam vasculite ativa concomitantemente em outros órgãos e sistemas, em particular a pele.

O envolvimento focal do encéfalo é a manifestação mais frequente do SNC na SSp e pode ocorrer com início insidioso. Sintomas focais podem apresentar características semelhantes ao AVC com déficits

motores ou sensoriais, incluindo hemiparesia, afasia, disartria, hemiplegia, distúrbios do movimento e síndromes cerebelares. Os diferentes sintomas refletem a localização da vasculite no SNC (relacionada à crioglobulinemia ou não). O envolvimento difuso do SNC engloba disfunção cognitiva, demência, anormalidades psiquiátricas e meningoencefalite asséptica. A disfunção cognitiva na SSp é bastante frequente e característica de uma alteração fronto-subcortical com distúrbios de memória e atenção.

Manifestações do Sistema Nervoso Periférico (SNP) dentro do espectro da SSp ocorrem em 5,3% a 21% dos pacientes e englobam diferentes tipos de neuropatias e miopatias. Curiosamente, neuropatia periférica é o sintoma de apresentação em 25% dos pacientes com SSp, e a maioria (93%) dos pacientes com neuropatia associada a SS tinha manifestações clínicas de neuropatia que precedeu o desenvolvimento de sintomas de sicca ou achados laboratoriais compatíveis com SSp.

Envolvimento renal

A prevalência da doença renal na SS é de cerca de 5%, mas é provavelmente subestimada.⁽¹⁰⁻¹²⁾ A nefrite túbulo-intersticial crônica é a forma predominante, que clinicamente se traduz sobretudo em acidose tubular renal distal tipo I (ATR). A ATR distal é caracterizada por uma disfunção cortical do ducto coletor, levando ao comprometimento na eliminação de H⁺. Esse comprometimento pode ser completo, com

acidose metabólica sistêmica, ou incompleto, caracterizado pela incapacidade de acidificar a urina. Em pacientes sintomáticos, a ATR distal apresenta-se com fraqueza ou paralisia devido à hipocalemia e menos frequentemente com cálculos renais e osteomalácia. Creatinina sérica levemente elevada e proteinúria de baixo grau podem ser notadas. Outras formas menos comuns de nefrite túbulo-intersticial relacionada à SS são representadas por disfunções envolvendo o ducto coletor cortical (células principais), túbulo proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal.

Diferentemente do envolvimento túbulo-intersticial, a doença glomerular é menos comum e raramente constitui a manifestação inicial da doença. Na maioria dos casos, a glomerulonefrite relacionada à SS é uma glomerulonefrite membranoproliferativa causada por vasculite crioglobulinêmica não infecciosa caracterizada por deposição de imunocomplexos. A doença glomerular relacionada à SS geralmente surge de análises de rotina anormais (proteinúria, creatinina sérica elevada) e não de sintomas clínicos (edema/síndrome nefrótica).

Envolvimento gastrointestinal

Estudos sugerem que até 80% dos pacientes com SS podem experimentar algum grau de disfagia, com consequências negativas em sua qualidade de vida.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Distúrbios da motilidade gástrica e intestinal podem estar relacionados à presença

de neuropatia autonômica e envolvimento gástrico; no entanto, eles também podem resultar da redução na produção de ácido, anticorpo antiparietal e gastrite. Disfunção pancreática subclínica, caracterizada por comprometimento pancreático exócrino com produção reduzida de amilase e lipase, pode ser observada em pacientes com SS. Função hepática anormal pode ser detectada em até 50% dos pacientes, mediante testes, mas apenas uma minoria deles tem o fígado francamente comprometido, como em casos de colangite biliar primária, hepatite autoimune ou doença hepática gordurosa não alcoólica.

Envolvimento cardíaco

Doença cardíaca clinicamente evidente é raramente observada na SS.⁽¹⁰⁻¹²⁾ No entanto, diferentes estudos relataram aumento da prevalência de doença valvar, anormalidades do ventrículo esquerdo, hipertensão pulmonar e derrame pericárdico em pacientes com SS quando em comparação com a população em geral.

Doenças autoimunes órgão-específicas associadas

SS pode ser definida como secundária quando está associada a outras doenças autoimunes sistêmicas.⁽¹⁰⁻¹²⁾ No entanto, diferentes doenças autoimunes órgão-específicas podem ser observadas em pacientes com SS. Nota-se cerca de 15% de concomitância da SS com doença celíaca; 10% com colangite biliar primária; hipotireoidismo e doença de

Graves são relatados em 7% a 14% e 1,8% a 3% desses pacientes. Anticorpos antifosfolípidios (aFL) podem ser encontrados em até 13% dos pacientes com SS. No entanto, síndrome do anticorpo antifosfolípido evidente se desenvolve em apenas 10% dos pacientes com SS positivos para aFL.

Linfoma e outras complicações associadas

Linfoma é uma das complicações mais graves da SS. Uma metanálise recente estimou que pacientes com SS apresentam um risco relativo de desenvolver linfoma de 13,76 (95%, IC 8.53–18.99).⁽¹⁰⁻¹²⁾ Os linfomas associados à SS são tipicamente linfomas não Hodgkin (LNH) de células B de baixo grau, em particular o linfoma MALT, responsável por 60% dos casos. Os linfomas frequentemente se desenvolvem em órgãos em que a doença está ativa, sendo as glândulas salivares os sítios mais frequentemente observados. LNHs que complicam a SS tendem a ter um curso indolente, sem sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso) e apenas 10% deles podem se transformar em uma variedade menos diferenciada (mais agressiva). Entre os pacientes com SS, diferentes fatores de risco têm sido associados ao aumento da suscetibilidade para desenvolver linfoma. Os principais fatores clínicos preditivos são edema persistente de glândulas salivares, linfadenopatias e púrpura palpável.⁽¹¹⁾ Além disso, uma atividade de moderada a grave da doença tem sido associada

independentemente da ocorrência subsequente de linfoma. Os principais preditores biológicos de linfoma associado à SS são presença de crioglobulinemia, linfopenia, hipocomplementemia e a presença de componente monoclonal no soro e/ou urina. Acrescente-se que a detecção de estruturas germinativas semelhantes a centros germinativos (CG) em biópsias de glândulas salivares é altamente preditiva de linfoma associado à SS.⁽¹¹⁾ Todos esses preditores são simples de serem avaliados na prática diária. Conseqüentemente, devem ser incluídos no manejo de todos os pacientes com SS. No entanto, até o momento não há nenhuma orientação específica sobre a frequência do seu acompanhamento.

Pancitopenia pode ser observada em um terço dos pacientes com SS.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Anemia normocítica, leucopenia e trombocitopenia são mais comumente descritas em pacientes com marcadores imunológicos positivos. A esmagadora maioria das citopenias associadas na SS são assintomáticas.

Gestação

Complicações gestacionais nas pacientes com SS são descritas, como aumento da taxa de aborto espontâneo, partos prematuros, complicações obstétricas e recém-nato de baixo peso ao nascer. Em particular, mulheres com positividade para SSA/Ro e/ou SSB/La têm um aumento do risco de síndrome do lúpus neonatal (SLN), uma doença autoimune adquirida causada pela passagem transplacentária de autoanticorpos

maternos anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB para o feto.⁽¹²⁾ As manifestações clínicas da SLN incluem erupção cutânea transitória, citopenia, envolvimento hepático ou bloqueio cardíaco congênito (BCC).

DIAGNÓSTICO

Critérios de classificação da doença

Critérios de classificação de doença são desenvolvidos com o propósito de serem

empregados para finalidades de pesquisa clínica.⁽¹³⁾ No entanto, podem auxiliar na condução da prática clínica, embora não se deva limitar o raciocínio clínico se uma forte suspeição clínica for plausível, mesmo que tais critérios não estejam totalmente preenchidos. Desde 1965, vários critérios de classificação foram propostos. Os três critérios de classificação principais são esquematicamente resumidos na Tabela 4.

Tabela 4

Comparação dos critérios de classificação de 2002, 2012 e 2016 para a síndrome de Sjögren^(15,16,17)

Grupo de Consenso Europeu Americano de 2002 (AECG)	Grupo de Consenso Europeu Americano de 2012 (AECG)	Critérios de Classificação ACR/ Eular 2016
Item I. Sintomas oculares: diários, persistentes, incômodos e olhos secos por mais de 3 meses e/ou sensação recorrente de areia ou cascalho nos olhos e/ou necessidade de usar substitutos da lágrima mais de 3 vezes por dia.	1. Positividade para os anticorpos Anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB OU positividade para o fator reumatoide ou presença de FAN positivo $\geq 1:320$	1. Biópsia labial de glândulas salivares: sialoadenite linfocítica focal com foco ≥ 1 nível - escore 3
Item II. Sintomas orais: sensação diária de boca seca por mais de 3 meses e/ou glândulas salivares recorrente ou persistentemente edemaciadas quando adulto e/ou necessidade de líquidos para engolir sólidos para alimentação	2. Biópsia labial de glândulas salivares: sialoadenite linfocítica focal com escore de foco ≥ 1	2. Positividade para o anticorpo anti-Ro/ SSA; escore 3
Item III. Sinais oculares (teste de Schirmer, sem anestesia e/ou rosa bengala ou outro corante (>4 de acordo com o sistema de pontuação de van Bijsterveld))	3. Ceratoconjuntivite seca (escore de coloração ocular ≥ 3 de acordo com o protocolo de Whitcher; Excluir: uso de olho de glaucomagotas, cirurgia de córnea ou pálpebra estética nos últimos 5 anos)	3. Escore de coloração ocular ≥ 5 de acordo com o protocolo de Whitcher (ou escore de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos 1 olho; escore 1
Item IV. Histopatologia (sialoadenite linfocítica focal em glândulas salivares menores com escore de foco ≥ 1)		4. Teste de Schirmer <5 mm/5 min em pelo menos 1 olho; escore 1

Tabela 4 (continuação)

Grupo de Consenso Europeu Americano de 2002 (AECG)	Grupo de Consenso Europeu Americano de 2012 (AECG)	Critérios de Classificação ACR/Eular 2016
Item V. Glândula salivar (fluxo salivar não estimulado $\leq 1,5\text{mL}/15\text{min}$) e/ou sialografia parotídea com sialectasias difusas sem obstrução e/ou anormalidades específicas à cintilografia salivar		5. Taxa de saliva total não estimulada ($<0,1\text{ mL}/\text{min}$, conforme descrito por Navazesh e Kumar); escore 1
Item VI. Positividade aos autoanticorpos (anti-Ro/SSA e/ou La/SSB)		
Classificação: SS primário [qualquer 4 dos 6 itens, com positividade para o item IV ou VI OU qualquer um dos 3 dos 4 critérios objetivos (III a VI)]; SS secundária (doença potencialmente associada + presença do item I OU item II + qualquer 2 entre os itens III a V)	Classificação (somente para SS primária): indivíduos com sinais/ sintomas sugestivos de SS + pelo menos 2 dos 3 objetivos Exclusão: história de tratamento radioterápico de cabeça e pescoço; presença de hepatite C; SIDA; sarcoidose; amiloidose; doença relacionada à IgG4	Classificação: um escore ≥ 4 dos 5 itens do critério em qualquer paciente com pelo menos um sintoma de doença ocular (ver item I dos critérios da AECG 2002) ou secura oral (ver item II dos critérios da AECG 2002, com exceção de "aumento das glândulas salivares"); ou em situações em que haja suspeita de SS pelo questionário European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index (ESSDAI) (pelo menos um domínio com um item do questionário positivo) Exclusão: história de tratamento de radiação de cabeça e pescoço, hepatite C, AIDS, sarcoidose, amiloidose, doença relacionada à IgG4.

Biomarcadores

Biomarcadores além de serem medidas quantitativas para permitir um diagnóstico mais preciso, também podem ser usados para avaliar um processo de doença, bem como monitorar a(s) resposta(s) ao tratamento.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ De fato, os biomarcadores podem ser considerados como a base para a terapia. Anticorpos antinucleares (FANs), fator reumatoide (FR) e Autoanticorpos Ro/SSA e La/SSB são sorologias típicas encontradas em até 85% dos pacientes com SS. Por isso, eles haviam sido incluídos como itens de

critérios de SS em classificações anteriores. No entanto, foram considerados demasiadamente inespecíficos e, conseqüentemente, foram excluídos dos critérios ACR/EULAR de 2016.⁽¹⁴⁾ Além disso, deve-se notar que alguns pacientes podem apresentar anti-Ro/SSA e/ou anticorpos anti-La/SSB apesar de um teste FAN de imunofluorescência negativo. Anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB são considerados os principais marcadores imunológicos da SS e podem ser encontradas em 33% a 74% e 23% a 52% dos pacientes com SS, respectivamente. Estudos

diferentes mostraram que a positividade para estes autoanticorpos está associada ao início precoce da doença, maior duração da doença e envolvimento glandular mais grave.

O critério de classificação ACR/EULAR de 2016 excluiu positividade isolada para anti-La/SSB (Tabela 4), uma vez que os anticorpos anti-SSA/Ro são geralmente detectados isoladamente ou concomitantemente com anti-La/SSB. Por outro lado, a presença de positividade para anti-La/SSB com negatividade para SSA/Ro é rara. Por fim, cabe destacar que uma dosagem isolada de anti-Ro/SSA e/ou La/SSB não é suficiente para o diagnóstico de SS, pois esses autoanticorpos podem ser encontrados em outras doenças do tecido conjuntivo e até mesmo em indivíduos saudáveis.

Nos últimos anos, alguns biomarcadores têm se destacado como marcadores diagnósticos promissores.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ O receptor muscarínico tipo 3 (M3R) é um dos novos biomarcadores promissores com ligações biológicas e funcionais diretas à secreção exócrina. Suspeita-se que os anticorpos contra M3R possam inibir a secreção de saliva⁽¹³⁾ Proteínas carbamiladas (homocitrulina) e calprotectina também são promissores biomarcadores para o diagnóstico da SS primária.

Biópsia labial de glândula salivar

A biópsia labial de glândulas salivares é o teste chave para a confirmação do diagnóstico de SS e pode ser decisivo em

pacientes com sintomas de sicca sem anticorpos anti-Ro/SSA.⁽¹⁵⁾ Além disso, fornece informações prognósticas quanto ao grau de infiltração linfóide e risco de desenvolvimento de linfoma. A biópsia de glândula salivar menor é um procedimento simples que pode ser realizado sob anestesia local e com baixa taxa de efeitos colaterais. O exame das secções teciduais deve ser realizado por um patologista com experiência em sialadenite linfocítica focal e contagem de pontuação focal (número de focos com 50 ou mais células mononucleares por 4mm²), segundo protocolos padronizados como os descritos por Daniels et al.⁽¹⁵⁾ Além disso, um laudo anatomopatológico bem estruturado deve incluir a avaliação da presença de estruturas germinativas centrais-like e coloração para IgG4 para excluir doença relacionada à IgG4. A biópsia da glândula parótida geralmente não é necessária para o diagnóstico de SS, mas pode ser indicada para investigar aumento atípico da parótida sugestivo de patologia neoplásica.

Teste de Schirmer

O teste de Schirmer é um procedimento simples utilizado para avaliar a quantidade de produção lacrimal.^(14,15) O teste é realizado colocando uma tira de papel estéril no terço lateral da pálpebra inferior de cada olho e, em seguida, medir o comprimento da porção umedecida da tira. Um teste de Schirmer com resultado $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$ em pelo menos um olho é considerado positivo.

Coloração ocular

A avaliação da superfície ocular é realizada por um oftalmologista experiente através da instilação tópica de corantes para determinar a integridade das camadas de epitélio da córnea e conjuntiva.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ A fluoresceína é usada para determinar a integridade do epitélio corneano, enquanto rosa-bengala é usado para avaliar a integridade da conjuntiva.

Sialometria

A produção de saliva total não estimulada é avaliada coletando-se a saliva do paciente em um tubo calibrado por 15 minutos seguindo o protocolo de coleta de saliva elaborado por Navazesh e Kumar.^(14,15) A taxa de $\leq 0,1\text{mL}/\text{min}$ de uma saliva inteira não estimulada é considerada patológica. Da mesma forma que outras doenças autoimunes complexas, o diagnóstico de SS requer elevado grau de suspeição clínica após a exclusão de diagnósticos alternativos.

Anamnese e exame físico completos são necessários para identificar sintomas e sinais sugestivos de manifestações exócrinas e sistêmicas da SS. Os achados clínicos serão, então, integrados com os laboratoriais e/ou testes específicos para confirmar a suspeita clínica. Os critérios de classificação podem contribuir com a formulação da hipótese diagnóstica de SS e facilitar o diagnóstico diferencial com outras doenças autoimunes ou não autoimunes que mimetizem SS.

Instrumentos de medida

Tão importante quanto as medidas objetivas é a avaliação dos sintomas da SSp centrada na percepção do paciente,⁽¹⁸⁾ tanto para determinar a melhora clínica em ensaios clínicos quanto para observar a evolução do paciente na prática clínica. Dentre os instrumentos, tem-se o Eular Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) e o Profile of Fatigue and Discomfort (Profad), e a sua versão curta Profile of Fatigue and Discomfort - Sicca Symptoms Inventory (Profad-SSI). Tais instrumentos são adaptados e validados para a cultura da linguagem brasileira.^(18,19) Comparações entre Profad, SSI e Esspri mostraram que todos se correlacionam significativamente entre si.

O EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI) é um índice clínico de atividade de doença. Inclui 12 domínios (constitucional, linfadenopatia, glandular, articular, cutâneo, pulmonar, renal, muscular, sistema nervoso periférico, sistema nervoso central, hematológico e biológico), dividido em 3 a 4 níveis de atividade. A versão em língua portuguesa do ESSDAI mostrou-se adaptável, reprodutível e válida para a cultura brasileira.^(18,19)

TRATAMENTO

As recomendações brasileiras e internacionais apresentam em comum o alvo na qualidade de vida, alívio dos sintomas e tratamento direcionado às síndromes clínicas manifestas.^(14-17,20) O manejo de

pacientes com SS requer um tratamento integrado multidisciplinar, conduzido pelo reumatologista, haja vista que SS é uma prerrogativa desta especialidade.

Sintomas de Sicca

O tratamento dos sintomas de sicca é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com SS. De modo geral, tratamentos farmacológicos e não farmacológicos objetivam preservar, substituir e estimular secreções glandulares, reduzindo a inflamação. O ressecamento ocular é o sintoma de maior impacto sobre a qualidade de vida entre pacientes com SS. Como princípio geral, o manejo do olho seco deve ser adaptado à gravidade do quadro e à resposta do paciente a cada tratamento adotado.

Evitar secagem ou vento e usar óculos de proteção pode ser útil. Limitar o tempo de exposição a atividades como ler, dirigir ou usar computador pode melhorar o desconforto dos olhos. Além disso, limitar, ou evitar, quando possível, medicamentos que reduzam a produção lágrima (Tabela 1) pode prevenir a exacerbação de sintomas de xerostomia.

Na blefarite, antibióticos tópicos ou tetraciclinas orais em baixas doses podem ser indicados para diminuir a colonização bacteriana das margens palpebrais.

Tratamento farmacológico de primeira linha para olho seco relacionado à SS é baseado em gotas de lágrima artesanais e pomadas lubrificantes. Corticosteroide tópico no manejo de pacientes com SS

com comprometimento ocular moderado ou grave da doença pode ser útil, se administrado com parcimônia. Ciclosporina tópica, isoladamente ou em associação com esteroides tópicos, tem proporcionado uma melhora significativa de sinais e sintomas oculares associados à inflamação crônica. Pilocarpina oral e a cevimelina são agonistas dos receptores muscarínicos atuando como secretagogos glandulares lacrimal e salivar. Demonstram efetividade na redução dos sintomas de olho seco.

A boca seca é um sintoma muito comum e irritante em pacientes com SS. Como medida preventiva, todos os pacientes devem ser instruídos a evitar fatores que agravam os sintomas de boca seca, como medicamentos xerogênicos e cafeína, interrupção absoluta do tabagismo e bebidas alcoólicas. Além disso, doenças concomitantes que possam levar à respiração bucal e secagem adicional da cavidade oral (por exemplo, sinusite ou rinite) devem ser prontamente identificadas e tratadas. Medidas locais usadas para reduzir sintomas de sicca incluem beber ou gargarejar frequentemente com água durante o dia, uso de agentes estimulantes mecânicos gustativos (por exemplo, mastigação de doces sem açúcar) para aumentar o fluxo salivar, umidificar o ambiente e usar um substituto de saliva para manter a via oral lubrificada.

Pacientes com SS têm um aumento do risco de desenvolver cárie e doença periodontal. Assim, devem ser encorajados a fazer exames dentários regulares, reforçar a

higiene oral, reduzir a ingestão de alimentos e bebidas que sejam ácidos ou açucarados. Infecção fúngica oral, frequentemente observada em pacientes com SS, pode ser controlada pelo aumento da higiene oral e uso de antimicóticos tópicos. Agentes antimicrobianos, como clorexidina (gel, verniz ou enxaguante bucal), podem ser indicados em pacientes com alta taxa de cárie e/ou comprometimento gengival.

O manejo de outros sintomas de síndrome sicca, como xerodermia ou nariz seco, inclui o uso de emolientes cutâneos e lubrificantes nasais conforme necessário. Lubrificantes tópicos e estrogênios são recomendados para o tratamento sintomático local de secura vaginal. Secretagogos sistêmicos podem ser benéficos também para a secura sistêmica.

Doença extraglandular

Até o momento, recomendações terapêuticas para o tratamento de manifestações sistêmicas da SS são principalmente empíricas e geralmente com base em estratégias de tratamento utilizadas para doenças autoimunes sistêmicas relacionadas, como LES e AR. A fadiga representa um dos principais sintomas negativos que afetam a qualidade de vida em pacientes com SS. A eficácia de tratamentos medicamentosos atuais para controlar esse sintoma ainda são insatisfatórios.

Hidroxicloroquina (HCQ) é geralmente recomendada como tratamento de primeira linha para dor cutânea e/ou

musculoesquelética. Metotrexato (MTX), isoladamente ou em associação com HCQ, é recomendado para envolvimento musculoesquelético não responsivo à HCQ isoladamente, e em particular para os pacientes com artrite inflamatória significativa. Se a associação de HCQ e MTX não for eficaz no tratamento de manifestações musculoesqueléticas inflamatórias, opções alternativas, incluindo corticosteroides, leflunomida, sulfassalazina, azatioprina ou ciclosporina, podem ser consideradas.

Corticosteroides geralmente não são recomendados para SS não complicada; no entanto eles devem ser utilizados preferencialmente em conjunto com outros agentes imunossupressores para manifestações orgânicas importantes, como doença pulmonar, citopenia e envolvimento neurológico.

Azatioprina ou micofenolato podem ser indicados em pacientes com complicações sistêmicas, como doença pulmonar, mielopatia e citopenia. Ciclofosfamida, comumente em associação com corticosteroides, pode ser considerada em pacientes com risco de vida ou com risco de complicações em órgãos sistêmicos como o SNC, doença renal ou pulmonar. O uso de rituximabe, um agente anti-CD20 depletor de linfócitos B, tem se mostrado efetivo em pacientes com SS sistêmica ativa, incluindo vasculite, parotidite grave, artrite inflamatória, doença pulmonar, nefropatia, neuropatia periférica e linfoma.

Resultados preliminares promissores com o belimumabe, um anticorpo monoclonal

humano que inibe o fator ativador de células B (BAFF), têm sido apontados. Os antagonistas do fator de necrose tumoral (por exemplo, infliximabe e etanercepte) falharam na melhora clínica ou sorológica em pacientes com SS, não sendo recomendados. Outros agentes biológicos, como anakinra (anti-IL-1), tocilizumabe (anti-IL-6) e efa-lizumabe (anti-CD11a), não são atualmente recomendados para SS em razão das evidências insuficientes de eficácia.

Cuidado ginecológico e obstétrico

Apesar de sua importância, os cuidados ginecológicos e obstétricos das pacientes com SS não são tão adequadamente incorporados na prática clínica, como são os sintomas de sicca ou manifestações extraglandulares. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) delineou um conjunto de recomendações que incluem:⁽²⁰⁾

1. Investigação ativa sobre queixas genitais e sexuais, uma vez que elas não são relatadas espontaneamente ao reumatologista.
2. Referendar ao ginecologista familiarizado com as questões ginecológicas da doença.
3. Todas as gestantes com SS devem ser assistidas em centro de referência multidisciplinar para o cuidado da gestação em paciente autoimune.
4. Planejamento familiar para que a gravidez ocorra em período de remissão sustentada da doença por, no mínimo, 6 meses consecutivos.
5. Ajuste de medicamentos compatíveis com a gravidez e suplementos vitamínicos específicos para mulheres grávidas. O uso de hidroxicloroquina deve ser incentivado em gestantes anti-Ro/SSA positivas e é obrigatório em gestantes com história prévia de bloqueio fetal cardíaco ou outras formas de lúpus neonatal.
6. Cuidado pré-natal e parto conduzidos em ambiente especializado.
7. A hidroxicloroquina (5mg/kg/d) deve ser prescrita para todas as gestantes anti-Ro/SSA positivas devido ao seu impacto na redução da recorrência da LNN (que pode chegar a 20%) em gestações subsequentes, em comparação com pacientes que não usam o medicamento.
8. Tratamentos controversos na gestação incluem: corticosteroides, imunoglobulina humana, beta-simpaticomiméticos ou plasmaférese. A dexametasona pode ser útil na reversão de cardites e bloqueios incompletos, além de melhorar as condições hemodinâmicas do feto.
9. O eletrocardiograma e o ecocardiograma fetal semanal são recomendados no intervalo de maior risco para o início do bloqueio cardíaco do recém-nascido (12 a 22 semanas).
10. Todos os recém-nascidos também devem ser avaliados com hemograma e avaliação hepática. O risco de essas crianças desenvolverem uma doença autoimune no futuro não aumenta.

11. O aleitamento materno deve ser incentivado. Não há contraindicação pela doença.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Publicações recentes têm investigado novos e potenciais alvos terapêuticos para tratar o paciente com SS, tanto *in vitro* como em modelos animais da doença.^(10,11) Os efeitos imunomoduladores das células-tronco mesenquimais (CTM) permanecem uma das áreas mais intensamente exploradas dos últimos anos. A infusão de CTM humanas isoladas de glândulas labiais saudáveis ou cordão umbilical em camundongos não obesos-diabéticos (NOD) parece melhorar a secreção salivar, a diferenciação de células T reguladoras (Treg) e a produção de IL-10 por células T, enquanto reduz o infiltrado inflamatório nas glândulas salivares, a diferenciação de células T helper 17 (Th17) e também a quantidade de autoanticorpos circulantes anti-Ro/SSA e anti- α -fodrin.⁽¹³⁾ Estratégias de vacinação com interferon parecem promover melhoria do fluxo salivar e da atividade doença por reduzir o infiltrado glandular em modelos de camundongos de SS.⁽¹⁴⁾

A eficácia da hidroxicloroquina tem sido confirmada por ensaios clínicos tanto pela sua eficácia para o tratamento das manifestações cutâneas, assim como por ser importante agente poupador de esteroides.⁽¹³⁾ Em ensaios recentes, ianalumabe, um inibidor do receptor BAFF, e iguratimode,

um inibidor da atividade do NF-kB, parecem melhorar a atividade da doença na fase IIb.

Quanto ao cuidado, novos indicadores compostos precisam ser validados em ensaios prospectivos para melhorar o recrutamento de pacientes em ensaios clínicos e o manejo da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Síndrome de Sjögren é uma doença multissistêmica de natureza autoimune. A etiologia e muitos aspectos da patogênese da síndrome de Sjögren ainda são indefinidos. Vários fatores, como predisposição genética e gatilhos ambientais, influenciam a evolução da SS. Somente após o surgimento de danos irreversíveis aos órgãos, resultando em sintomas clínicos, o diagnóstico pode ser estabelecido. Portanto, a condução do seu manejo clínico e terapêutico é uma prerrogativa do reumatologista, especialidade destacada por identificar e interpretar a convergência de múltiplas síndromes clínicas em uma (ou mais de uma) entidade nosológica de natureza autoimune. É nesta perspectiva que o cuidado multidisciplinar e multiprofissional do paciente com síndrome de Sjögren se fundamenta. Aliadas à identificação das síndromes clínicas superpostas, as medidas propedêuticas e intervenções medicamentosas estão em franca evolução, o que requer treinamento em serviço profundo e educação continuada permanente a fim de garantir a qualidade da assistência de que o paciente necessita.

REFERÊNCIAS

1. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Front Immunol.* 2023; 14:1127417. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127417. eCollection 2023.
2. Sjogren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1933; 11(Suppl): 1 – 151.
3. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (11): 1983-9.
4. Cornec D, Chiche L. Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):e25. 8.
5. Valim V, Pereira AM, Serrano EV, Brito Filho OH, Musso C, Ciconelli RM, et al. Prevalência de síndrome de Sjögren em uma região metropolitana do Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53 (1): 24-34.
6. Martelli Jr, H, Gueiros AL, Lucena EG, Coletta RD, et al. Increase in the number of Sjögren's syndrome cases in Brazil in the COVID-19 Era. *Oral Dis.* 2022; 28 Suppl 2:2588-2590. doi: 10.1111/odi.13925.
7. Manfrè V, Chatzis LG, Cafaro G, Fonzetti S, Calvacchi S, Fulvio G, Navarro Garcia IC, La Rocca G, Ferro F, Perricone C, Bartoloni E, Baldini C. Sjögren's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol.* 2022; 40 (12): 2211-2224. doi: 10.55563/clinexprheumatol/43z8gu. Epub 2022 Dec 20.
8. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;7(2):16047.
9. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 2022; 22 (1): 9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6.
10. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjogren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3745-z>.
11. Kuklinski E, Asbell PA. Sjogren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol.* 2017;182:55-61.
12. Baer AN, Walitt B. Update on Sjogren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(3):419-36.
13. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 118): S192-S198.
14. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
15. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schjødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome (SS) among 1726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2021-30.
16. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1980.
17. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new? *BMC Med.* 2017;15(1):69.
18. Bowman SJ, Hamburger J, Richards A, Barry RJ, Rauz S. Patient-reported outcomes in primary Sjögren's syndrome: comparison of the long and short versions of the Profile of Fatigue and Discomfort – Sicca Symptoms Inventory. *Rheumatology.* 2009;48:140-3.
19. Paganotti MA, Miyamoto ST, Serrano EV, Altoe R, Valim V. Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do Eular Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (Esspri). In: XXIX Congresso Brasileiro de Reumatologia, Vitória (ES). *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:23-4.
20. Oliveira FR, Valim V, Pasoto SG, Fernandes MLMS, Lopes MLL, Fialho SCMS et al. 2021. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the gynecological and obstetric care of patients with Sjogren's syndrome. *Advances in Rheumatology (2021)* 61:54 <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00208-1>

Tromboembolismo venoso no climatério

Venous thromboembolism in the climacteric

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira¹
 Filipe Kleinman Fiorelli^{2*}
 Gabriel Amim Fiorelli^{3*}
 Henrique Amim Fiorelli^{3*}
 Marcos Arêas Marques^{4,5}
 Bernardo Cunha Senra Barros⁵
 Stênio Karlos Alvim Fiorelli^{3,5}
 Rossano Kepler Alvim Fiorelli^{2,3,5}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

²Faculdade de Medicina Suprema – Três Rios/RJ (FMS)

³Faculdade de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

⁵Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

*Estudantes de Medicina

Correspondência

Marcos Arêas Marques

Departamento de Cirurgia

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle /UNIRIO

Rua Mariz e Barros, 775, Maracanã

Rio de Janeiro – RJ CEP: 20270-901

E-mail: mareasmarques@gmail.com

RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um evento incomum antes da menopausa, mas com incidência aumentada durante e após esse período. A terapia de reposição hormonal (TRH) é um importante fator de risco adicional para TEV nas mulheres no climatério e está associada ao uso de estrogênio oral isolado ou em combinação com progestagênios, sendo a via transdérmica considerada segura. Apesar de dados recentes apontarem uma má relação riscos *versus* benefícios em mulheres submetidas à TRH, muitas ainda recebem prescrição de estrogênios para minimizar os sintomas do climatério e de progestagênios para neutralizar o risco de câncer de endométrio, sem estratificação do risco de TEV.

Palavras-chave: climatério, trombose venosa, embolia pulmonar, segurança, estrogênios, progesterona.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is an uncommon event before menopause, but with an increased incidence during and after this period. Hormone replacement therapy (HRT) is an important additional risk factor for VTE in postmenopausal women and is associated with the use of oral estrogen alone or in combination with progestins, with the transdermal route considered safe. Despite recent data pointing to a poor risk-benefit ratio in women undergoing HRT, many are still prescribed estrogen to minimize climacteric symptoms and progestins to neutralize the risk of endometrial cancer, without VTE risk stratification.

Keywords: climacteric, venous thrombosis, venous thrombosis, safety, estrogens, progesterone.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), que compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), é um evento incomum antes da menopausa, mas com aumento de incidência após esse período,^(1,2) estimada em um evento por 1.000 mulheres-ano em torno de 50 anos de idade, com mortalidade de 10% nesses casos.^(3,4)

Entre os fatores de risco para TEV estão predisposição genética (trombofilias hereditárias [fator V Leiden, mutação G20210A da protrombina e as deficiências de antitrombina e de proteínas C e S]), fatores constitucionais (idade, sobrepeso e obesidade), presença de comorbidades (câncer, insuficiência cardíaca,

lúpus eritematoso sistêmico ativo, síndrome antifosfolípide, doença intestinal inflamatória, síndrome nefrótica, *diabetes mellitus* tipo 1 e doença falciforme), uso de contraceptivos hormonais com estrogênio, uso de tamoxifeno, gestação e puerpério, imobilidade e cirurgia.^(1,3-6)

Adicionalmente, o uso de terapia de reposição hormonal (TRH) é um importante fator de risco para TEV nas mulheres. Essa ocorrência, que pode ser fatal em alguns casos, tem sido associada ao uso de estrogênio oral isolado ou em combinação com progestagênios.^(1,3,5,6)

Apesar de dados recentes apontarem que os riscos podem exceder os benefícios em mulheres que realizam TRH,^(7,8) muitas ainda recebem prescrição de estrógenos para minimizar os sintomas do climatério. As mulheres com útero também recebem progestógenos para neutralizar o risco de câncer de endométrio.⁽³⁾ Os principais efeitos nocivos da TRH são câncer de mama, TEV e acidente vascular (AVE).⁽⁷⁾

Características da TRH e do TEV

Uma grande variedade de TRH pode ser usada pelas mulheres climatéricas e essas preparações podem diferir em relação aos efeitos adversos. Crescem as evidências de que o risco de TEV entre as usuárias depende da via de administração de estrogênio. De fato, os estrogênios transdérmicos não foram associados a risco aumentado de TEV entre mulheres na pós-menopausa.⁽⁵⁾

Além disso, o tipo de progestagênios combinado emergiu recentemente como um determinante importante do risco de TEV em mulheres sob uso de TRH.^(3,9)

Embora os anticoncepcionais orais combinados sejam relacionados há décadas ao aumento do risco de TEV, acreditava-se que essa relação era menor com TRH. Até meados de 1990, estudos iniciais não forneciam evidências de associação entre TRH e TEV. Porém, desde 1996, muitos ensaios clínicos observacionais vêm relatando consistentemente um risco de duas a três vezes maior de TEV entre mulheres pós-menopáusicas que utilizam TRH.⁽³⁾ Revisões sistemáticas e metanálises desses estudos foram publicadas e os resultados estão bem estabelecidos.^(5,10) As usuárias pregressas de TRH têm risco de TEV similar ao das que nunca a utilizaram. Entre as usuárias de TRH, o risco é maior no primeiro ano de tratamento.⁽³⁾

No entanto, poucos estudos fornecem informações sobre o risco de TEV de acordo com a característica de TRH, incluindo tipo, dose e via de administração de estrógenos e o papel potencial dos progestagênios.⁽³⁾ (Tabela 1)

O estudo HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) foi o primeiro ensaio clínico desenhado para investigar se a TRH à base de estrogênio associado a um progestagênio reduziria o risco de coronariopatia em mulheres pós-menopausadas com coronariopatia prévia.

Tratava-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e que avaliou 2.763 mulheres com útero na pós-menopausa. A intervenção foi a administração de 0,625mg de estrogênio equino conjugado (EEC) com 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) ou placebo. O TEV foi avaliado como evento secundário.⁽¹¹⁾ Durante o seguimento de 4,1 anos, mais mulheres do grupo hormonal tiveram TEV (34 *versus* 12; RR: 2,89; IC de 95%: 1,50-5,58). O risco permaneceu elevado pelos quatro anos de seguimento, sem tendência de redução.⁽¹¹⁾

O EVTET (Estrogen in Venous Thromboembolism Trial) foi um estudo duplo-cego, randomizado, que comparou a administração de 2mg de estradiol + 1mg de acetato de noretisterona com a de placebo em mulheres na pós-menopausa com TEV prévio. O estudo foi interrompido prematuramente após um ano e quatro meses de seguimento. No total, oito mulheres do grupo hormonal e uma do grupo de placebo desenvolveram TEV. A incidência de recorrência de TEV foi de 8,5 por 100 pacientes-ano (IC de 95%: 2,6-14,4) no grupo de TH e 1,1 no de placebo (IC de 95%: 0-3,2).⁽¹²⁾

Tabela 1

Estudos randomizados sobre TH em mulheres na pós-menopausa e com risco de TEV

Estudo	População Média etária (variação)	Mulheres (n) Seguimento	Eventos (n) TH/placebo	Tratamento ativo	RR (IC de 95%)
HERS 1998 ⁽¹¹⁾	Cardiopatia prévia 67 anos (44-79)	2.763 4,1 anos	34/12	0,625mg EEC + 2,5mg AMP	2,89 (1,50-5,58)
EVTET 2000 ⁽¹²⁾	TEV prévio 56 anos (42-69)	140 1,3 ano	8/1	2mg E ₂ + 1 mg NETA	7,80 (0,99-60,5)
WHI (E + AMP vs P) 2004 ⁽¹³⁾	Mulheres com útero 63 anos (50-79)	16.608 5,2 anos	151/67	0,625mg EEC + 2,5mg AMP	2,06 (1,57-2,70)
WHI (E isolado) 2006 ⁽¹⁴⁾	Mulheres sem útero 64 anos (50-79)	10.739 7 anos	77/54	0,625mg EEC	1,33 (0,99-1,79)
WISDOM 2007 ⁽¹⁵⁾	Mulheres população geral 63 anos (50-69)	5.692 1 ano	22/3	0,625mg EEC 0,625mg EEC + 2,5mg AMP	7,36 (2,20-24,60)

Fonte: Adaptada de Scarabin P-Y. Front Horm Res. 2014;43:21-32.⁽³⁾

O WHI (Women's Health Initiative) foi um estudo nacional a longo prazo, focado na prevenção de doenças cardíacas, câncer de mama e colorretal e de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas. Lançado em 1993, o WHI matriculou 161.808 mulheres entre 50 e 79 anos de idade em um ou mais ensaios clínicos randomizados, a fim de testar os efeitos da TRH, da modificação dietética e/ou da suplementação de cálcio e vitamina. No final do período de estudo inicial, em 2005, o WHI Extension Studies (2005-2010, 2010-2020) continuou o acompanhamento de todas as mulheres que se propuseram a participar.⁽¹³⁾

O subgrupo do WHI que investigou o uso de estrogênio associado a progestagênios foi um braço do estudo que avaliou 16.608 mulheres com útero na pós-menopausa, randomizadas para receber EEC (0,625mg/dia) + AMP (2,5mg/dia) ou placebo. O desfecho primário foi o TEV, com o câncer de mama como evento adverso. O estudo foi interrompido prematuramente com 5,6 anos de seguimento pelo fato de os riscos superarem os benefícios.⁽¹³⁾ Comparada com o placebo, a TRH resultou no dobro do risco de TEV (167 vs 76 eventos; RR: 2,06; IC de 95%: 1,57-2,70). Houve tendência significativa de redução do RR ao longo do tempo.⁽¹³⁾

O subgrupo do WHI que investigou o uso de estrogênio isolado foi um braço do estudo que avaliou 10.739 mulheres

histerectomizadas na pós-menopausa, randomizadas para receber EEC (0,625mg/dia) ou placebo. O estudo foi interrompido prematuramente com 7,1 anos de seguimento, já que os riscos superaram os benefícios.⁽¹⁴⁾

Em comparação com placebo, a TRH resultou em discreto aumento do risco de TEV (111 vs 86 eventos; RR: 1,32; IC de 95%: 0,99-1,75). Houve significativa elevação do risco de TEV no grupo hormonal durante os dois primeiros anos do estudo (RR: 2,79; IC de 95%: 1,24-6,27).⁽¹⁴⁾

O WISDOM (Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, desenhado para avaliar os benefícios e riscos da TRH a longo prazo. A intervenção baseou-se na administração de EEC 0,625mg + AMP 2,5mg ou EEC 0,625mg isoladamente ou placebo. O ensaio foi interrompido prematuramente com 11,9 meses. A TRH combinada, em comparação com placebo, apresentou um aumento no risco de TEV (22 vs 3; RR: 7,36; IC de 95%: 2,20-24,60).⁽¹⁵⁾

De forma geral, os estudos randomizados têm confirmado o aumento global do risco de TEV entre as usuárias de TRH. Essa consistência sugere fortemente que os resultados encontrados nos ensaios observacionais fornecem uma real estimativa do risco de TEV com o emprego de TRH.⁽³⁾

A maioria dos estudos sobre risco de TEV em usuárias de TRH foi feita com mulheres que usam preferencialmente estrógeno de via oral, mas esses resultados não são reprodutíveis quando se usa por via transdérmica. Os ensaios iniciais, com pouca casuística, foram inconclusivos a

respeito do risco de TEV e emprego de estrógeno transdérmico.^(3,20)

Desde 2003, muitos estudos de caso-controle e de coorte com número de casos ampliados investigaram o impacto do risco de TEV em usuárias de estrógeno transdérmico.⁽³⁾ (Tabela 2)

Tabela 2

TEV e uso de estrogênio transdérmico em mulheres na pós-menopausa.

Estudo ou referência	Desenho do estudo	Mulheres (n)	OR (IC de 95%)	Comentários
Daly E, et al. 1996⁽¹⁶⁾	Caso-controle	5	2,0 (0,5-7,6)	
Høibraaten E, et al. 1999⁽¹⁷⁾	Caso-controle	2	0,6 (0,0-3,1)	
Gutthann SP, et al. 1997⁽¹⁸⁾	Caso-controle	7	2,1 (0,9-4,6)	
Douketis JD, et al. 2005⁽¹⁹⁾	Caso-controle	3	0,8 (0,2-2,8)	
ESTHER 2003,⁽²⁰⁾ 2007⁽²¹⁾	Caso-controle	67 10 E isolado 57 E + P	1,1 (0,6-1,7) 0,9 (0,4-2,1) 1,2 (0,8-1,8)	Ampliado com norpregnanos
E3N 2010⁽²²⁾	Coorte	174 26 E isolado 148 E + P	1,1 (0,8-1,8) 1,1 (0,7-1,7) 1,6 (1,3-2,0)	Ampliado com norpregnanos
Renoux C, et al. 2010⁽²³⁾	Caso-controle	365 273 E isolado 92 E + P	1,0 (0,9-1,1) 1,0 (0,9-1,2) 1,0 (0,8-1,2)	
MWS 2012⁽²⁴⁾	Coorte	86 66 E isolado 20 E + P	– 0,8 (0,6-1,2) 1,1 (0,7-1,6)	
MEGA 2013⁽²⁵⁾	Caso-controle	26 24 E isolado 2 E + P	1,1 (0,6-1,5) – –	

E: estrogênio; P: progestógeno

Fonte: Adaptada de Scarabin P-Y. Front Horm Res. 2014;43:21-32.⁽³⁾

O ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk study), estudo francês multicêntrico, reportou pela primeira vez que o emprego de estrógeno oral, mas não o do transdérmico, aumentava o risco de TEV em mulheres na pós-menopausa (OR: 3,5; IC de 95%: 1,8-6,8 vs OR: 0,9; IC de 95%: 0,5-1,6).⁽²¹⁾ Dados posteriores do ESTHER confirmaram que o estrógeno transdérmico foi mais seguro que o estrógeno oral em relação ao risco de TEV (OR: 0,9; IC de 95%: 0,4-2,1 vs OR: 4,2; IC de 95%: 1,5-11,6; $p < 0,001$).⁽²¹⁾

O E3N (Étude Épidémiologique de l'Education Nationale) foi um ensaio francês com coorte prospectiva que incluiu 80.000 mulheres na pós-menopausa e sem contraindicação para uso de TRH. Neste estudo, ocorreram aproximadamente 600 casos de TEV, confirmados por imagem.⁽²²⁾ Os resultados mostraram que o emprego de estrógeno oral, mas não o do transdérmico isolado, associou-se com elevação do risco de TEV (OR: 1,7; IC de 95%: 1,1-2,8 vs OR: 1,1; IC de 95%: 0,8-1,8; $p < 0,001$).⁽²²⁾

O GPRD (United Kingdom's General Practice Research Database) foi um estudo de coorte do Reino Unido que incluiu mais de 20.000 casos de primeiro episódio de TEV comparados com aproximadamente 230.000 controles.⁽²³⁾ Os resultados confirmaram aumento no risco de TEV entre as usuárias de estrógeno por via oral (OR: 1,49; IC de 95%: 1,37-1,63), mas não entre as de estrógeno transdérmico (OR: 1,01; IC de 95%: 0,89-1,16).⁽²³⁾

O MWS (Million Women Study) foi um estudo populacional prospectivo que recrutou 1,3 milhão de mulheres no Reino Unido com a ajuda do Sistema Público de Saúde.⁽²⁴⁾

A base de dados foi de 3,3 milhões de mulheres-ano, com 2.200 mulheres com TEV na pós-menopausa. Ao contrário do que se verificou com a administração de estrógenos por via oral, não se observou aumento do risco de TEV nas usuárias de estrógeno transdérmico isolado, em comparação com as não usuárias (RR: 0,82; IC de 95%: 0,64-1,06).⁽²⁴⁾

O MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis case-control study) incluiu 2.550 mulheres acima de 50 anos de idade, das quais 1.082 com primeiro episódio de TEV e 1.468 controles.⁽²⁵⁾ O uso de estrógeno oral, mas não o do transdérmico, elevou o risco de TEV (OR: 1,7; IC de 95%: 1,1-2,5 vs OR: 1,1; IC de 95%: 0,6-1,8). Entre 26 usuárias de estrógeno transdérmico com TEV, houve apenas dois casos de TEV nas que utilizaram adesivos contendo acetato de noretisterona.⁽²⁵⁾

De forma geral, as informações atuais baseadas em estudos observacionais mostram consistência de que não há associação entre o risco de TEV e o uso isolado de estrógeno transdérmico. Apesar de ensaios clínicos estarem sujeitos a distorções, a evidência epidemiológica sugere fortemente que o emprego de estrógeno transdérmico é seguro quanto ao risco de TEV.⁽³⁾

Mais recentemente, o MEVE (Menopause, Estrogen and Venous Events study) investigou a associação do estrogênio transdérmico ao risco de recorrência de TEV.⁽²⁶⁾

Essa coorte ampla, que incluiu 1.023 mulheres na pós-menopausa com história pessoal de TEV, apresentou resultados que sugerem que o estrogênio transdérmico pode ser seguro com relação à recorrência de TEV (RR: 1,0; IC de 95%: 0,4-2,4) e confirmam que, quando do uso de estrogênio oral, o risco de recorrência de TEV é importante (RR: 6,4; IC de 95%: 1,5-27,3).⁽²⁶⁾ Esses resultados necessitam de confirmação adicional, todavia adicionam nova evidência de segurança quanto à utilização da via transdérmica em mulheres na pós-menopausa.⁽³⁾

O estrogênio por via oral causa mudanças protrombóticas na coagulação sanguínea. Esse impacto provavelmente ocorre pela passagem hepática do estrogênio no fígado, que é também o local de síntese da maioria das proteínas envolvidas na coagulação. Ensaio clínico diversos demonstram diferentes modificações na coagulação, dependendo da via de administração da TRH.⁽³⁾

Esses estudos mostraram consistentemente que o estrogênio por via oral, mas não transdérmica, interfere na atividade fibrinolítica e induz a resistência à proteína C ativada (RPCa), que tem sido relacionada à elevação do risco de TEV.⁽³⁾ A RPCa poderia ser mediada pela redução dos níveis da proteína S e dos níveis do inibidor do

ativador do plasminogênio. Finalmente, a geração de trombina na ausência de proteína C ativada (PCa) tem surgido recentemente como preditor de trombose tanto venosa quanto arterial, e esse marcador biológico está aumentado em mulheres na pós-menopausa que empregam estrogênio oral, mas não nas usuárias de estrogênio transdérmico.^(3,27)

Em mulheres na pós-menopausa que utilizam TRH, o impacto dos progestagênios tem sido pouco estudado. Dois ensaios clínicos controlados e randomizados mostraram que não há mudança nos fatores da coagulação nem nos níveis de PCa entre usuárias de TRH transdérmica combinada com progesterona micronizada.^(3,28,29)

Adicionalmente, um recente estudo evidenciou que a utilização de estrogênio transdérmico combinado com derivados norpregnanos poderia ativar a coagulação sanguínea e a RPCa.⁽³⁰⁾

Mulheres em TRH suscetíveis ao TEV

Com o intuito de prevenir o TEV em mulheres que solicitam TRH, é importante identificar os subgrupos suscetíveis. Poucos estudos investigaram em qual extensão o risco cardiovascular é adicionado ao risco de TEV em usuárias de TRH.⁽³⁾

A idade é um fator de risco bem conhecido, visto que a incidência de TEV aumenta acima dos 50 anos. No estudo WHI, a mais alta incidência de TEV foi entre as mulheres com 70 a 79 anos de idade que

receberam estrógeno associado a progesterona (6,2/1.000 mulheres-ano).^(3,13) Essas pacientes tiveram risco quase oito vezes maior de TEV que aquelas entre 50 a 59 anos de idade não usuárias de TRH (RR: 7,46; IC de 95%: 4,32-14,38).⁽¹³⁾

A obesidade é um fator de risco comum para TEV. Baseado tanto no ensaio WHI quanto em dados observacionais, um estudo de metanálise mostrou aumento substancial do risco de TEV em mulheres com índice de massa corporal (IMC) acima de 25kg/m² que utilizaram estrogênio por via oral (OR: 5,4; IC de 95%: 2,9-10,0) em comparação com não usuárias com IMC abaixo de 25kg/m².^(3,10)

As trombofilias hereditárias, como o fator V Leiden e a mutação G20210A da protrombina, são fatores de risco bem estabelecidos para TEV. De forma geral, uma metanálise mostrou que a presença de uma mutação protrombótica aumenta o risco de TEV em mais de três vezes em mulheres na pós-menopausa (OR: 3,3; IC de 95%: 2,6-4,1). A combinação entre mutações trombogênicas e uso de estrógeno por via oral eleva o risco de TEV (OR: 8,0; IC de 95%: 5,4-11,9) em comparação ao das mulheres sem essas mutações e que não utilizam estrógeno. Todavia, não houve diferença significativa no risco de TEV em mulheres com fator V Leiden ou com mutação G20210A da protrombina que usaram estrógeno transdérmico, nem naquelas com tais mutações que não utilizaram estrógeno transdérmico.^(3,10)

As mulheres com história pessoal de TEV são consideradas de alto risco e não são candidatas à TRH com estrogênio por via oral.⁽³⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TRH é o tratamento mais efetivo para os sintomas climatéricos associados com a queda estrogênica após a menopausa e deve ser recomendada na mais baixa dose de estrógeno e pelo menor período possível, quando o risco-benefício individual é favorável. Todavia, apesar de ser apropriada para o manejo desses sintomas, os dados atuais não suportam seu uso para prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares.^(3,6) Como o risco de embolia pulmonar representa a principal causa de eventos fatais atribuídos à TRH entre mulheres na pós-menopausa com idades entre 50 a 59 anos, a redução do risco de TEV parece uma estratégia relevante para melhorar a sua relação de risco-benefício.⁽³⁾

Os conhecimentos atuais sugerem que o estrógeno transdérmico isolado ou combinado com progesterona micronizada é uma opção segura, especialmente para mulheres com alto risco de TEV.⁽³⁾ A maioria das diretrizes internacionais, inclusive a da Sociedade Norte-Americana de Menopausa e a da Sociedade Europeia de Menopausa e Andropausa, recomenda a administração de estrogênio transdérmico isolado ou combinado com progesterona micronizada para mulheres com alto risco de TEV.^(3,31,32)

REFERÊNCIAS

1. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;82(3):304-7.
2. Oger E. Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-based Study in Western France. *Thromb Haemost*. 2000;83(05):657-60.
3. Scarabin P-Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res*. 2014;43:21-32.
4. Anderson FA, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-8.
5. Olié V, et al. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(5):457-63.
6. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management [Green-top Guideline No. 37b]; 2015 [acesso em 22 Jun 2018]. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>.
7. Marjoribanks J, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.
8. Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
9. Canonico M, et al. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas*. 2011;70(4):354-60.
10. Canonico M, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-31.
11. Hulley S. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1998;280(7):605.
12. Høibraaten E, et al. Increased Risk of Recurrent Venous Thromboembolism during Hormone Replacement Therapy. *Thromb Haemost*. 2000;84(12):961-7.
13. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580.
14. Curb JD, et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):772.
15. Vickers MR, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007;335(7613):239.
16. Daly E, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348(9033):977-80.
17. Høibraaten E, et al. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Thromb Haemost*. 1999;82(4):1218-21.
18. Gutthann SP, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population-based case-control study. *Maturitas*. 1997;314(7083):293.
19. Douketis JD, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):943-8.
20. Scarabin P-Y, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362(9382):428-32.

21. Canonico M, et al. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5.
 22. Canonico M, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010a;30(2):340-5.
 23. Renoux C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):979-86.
 24. Sweetland S, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277-86.
 25. Roach REJ, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):124-31.
 26. Olié V, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(5):488-93.
 27. Scarabin P-Y, et al. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause*. 2011;18(8):873-9.
 28. Oger E. Differential Effects of Oral and Transdermal Estrogen/Progesterone Regimens on Sensitivity to Activated Protein C Among Postmenopausal Women: A Randomized Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(9):1671-6.
 29. Scarabin P-Y, et al. Effects of Oral and Transdermal Estrogen/Progesterone Regimens on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3071-8.
 30. Canonico M, et al. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010b;17(6):1122-7.
 31. Tremollieres F, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas*. 2011;69(2):195-8.
 32. North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
-

Uso tardio de fibrinolítico em empiema pleural em paciente pediátrico: relato de caso

Late use of fibrinolytics in pleural empyema in a pediatric patient: case report

Annestella de Lima Pinto¹

Daianne Maria Rodrigues Frota Prado¹

Bethânia Souza Duarte¹

Diego de Araújo Queiroz¹

Andréa Akemi Sato Haussmam²

José Paulo Rocha Sampaio³

Ricardo Vianna de Carvalho⁴

Edmo Dutra Franco⁵

Ana Paula Pereira Guerra Franco⁶

¹Médica(o) Residente do Serviço de Pediatria do Hospital Municipal Souza Aguiar (RJ)

²Chefe da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Municipal Souza Aguiar (RJ)

³Médico Cirurgião do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Municipal Souza Aguiar (RJ)

⁴Doutor em Ciências Médicas pela UERJ e Médico Cirurgião do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Municipal Souza Aguiar (RJ)

⁵Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Municipal Souza Aguiar (RJ)

⁶Mestre em Ciências Médicas pela UFF e Médica-Rotina do Serviço de Pediatria do Hospital Municipal Souza Aguiar (RJ)

Correspondência

Ana Paula Pereira Guerra Franco

Praça da República, 111 – Centro

Rio de Janeiro – RJ CEP: 20211-350

E-mail: anapaulafranco90@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) complicada é uma infecção pulmonar que acomete qualquer faixa etária, sendo mais grave em menores de 5 anos. Desnutrição, baixo peso ao nascer, comorbidades, ausência de aleitamento materno, episódios prévios de sibilância, baixa idade, vacinação incompleta e infecções virais são fatores de risco para a PAC.^(1,2) Os agentes etiológicos mais frequentes são os pneumococos, *Staphylococcus aureus* (sensíveis ou resistentes à meticilina) e *Haemophilus influenzae*.⁽¹⁾ Dentre as complicações da PAC, temos o derrame parapneumônico (DPP), o empiema pleural (EP), a pneumonia necrosante (PN), o abscesso pulmonar (AP) e a pneumatocele.

O DPP constitui a principal complicação da PAC. Devido a essa relevância, a American Thoracic Society classificou a reação pleural como um processo infeccioso em três fases anatomopatológicas consecutivas: exsudativa (DPP com secreção fluida, sem septações e/ou loculações na ultrassonografia (US) de tórax, apresentando uma bioquímica de bom prognóstico); fibrinopurulenta ou EP (DPP complicado, com presença de septações e/ou loculações e debris na US de tórax, apresentando bioquímica de mau prognóstico); e tardia (DPP com mais de 2 semanas de evolução, apresentando atividade fibroblástica associada a espessamento pleural e encarceramento pulmonar).

O diagnóstico da PAC é obtido através da radiografia de tórax, nas incidências antero-posteriores e em decúbito lateral (incidência de Hjelm-Laurell), que poderá diferenciar o derrame

pleural livre de coleções loculadas, consolidação pulmonar e espessamento pleural. No entanto, o exame radiológico não diferencia DPP do EP. A US de tórax é o método recomendado para estimar a quantidade de líquido pleural e orientar a conduta, sendo considerada superior à tomografia computadorizada (TC) de tórax, na identificação de loculações e presença de fibrina. A TC de tórax com contraste pode ser utilizada para melhor caracterização da lesão, avaliação de complicações, além de contribuir, de forma relevante, para a determinação de intervenções, caso sejam necessárias.⁽³⁾ O DPP, usualmente, progride para diferentes estágios ao longo do tempo. Devido a isso, a conduta terapêutica deve ser aplicada de acordo com a apresentação do derrame no momento do diagnóstico. Atualmente, as opções de tratamento disponíveis para o DPP e o EP incluem: antibióticos empíricos pelo menos durante 3 a 4 semanas, combinado ou não com a toracocentese; toracostomia com drenagem fechada, com ou sem instilação de agentes fibrinolíticos; e cirurgia (VTCA ou toracotomia). O presente trabalho tem por objetivo fazer um relato de caso sobre PAC complicada com EP e descrever as opções de tratamento que foram utilizadas, assim como a eficácia do uso da alteplase intrapleural, mesmo em estágio tardio da doença.

RELATO DE CASO

Escolar de 8 anos, sexo feminino, proveniente do Rio de Janeiro, foi admitida

na emergência pediátrica apresentando tosse seca, febre, dor abdominal e recusa alimentar, há cerca de 10 dias.

Tratava-se de uma criança eutrófica, com desenvolvimento dentro dos padrões da normalidade para a idade. Não possuía comorbidades ou cirurgias prévias e o cartão de vacinação estava atualizado, conforme o Programa Nacional de Imunização. Além disso, durante a investigação foi constatada alergia respiratória em antecedentes familiares.

Ao exame, encontrava-se com estado geral comprometido, sonolenta, porém responsiva às solicitações verbais, com fácies de dor, prostrada, desidratada, hipocorada 2+/4+, febril, com perfusão periférica lentificada, taquicardia, taquipneia, com padrão respiratório superficial e saturação de oxigênio em ar ambiente de 93%.

À ausculta pulmonar, o murmúrio vesicular estava reduzido no terço inferior do hemitórax direito e presença de estertores creptantes no terço inferior do hemitórax esquerdo. O exame do abdome revelou distensão e dor à palpação profunda da região epigástrica. Os demais exames físicos não apresentavam alterações significativas.

Os exames complementares revelaram Hb = 9,2 Ht = 26,8%, leuco 23.880 (bast = 21, segm = 70, linf = 8, mono = 1), plaq = 161.000, Proteína C-Reativa (PC-R) = 568, PTT 50 seg e INR 1,26. A hemocultura foi negativa.

A radiografia de tórax apresentou opacidade côncava, na metade inferior do pulmão

direito, e condensação em terço inferior do pulmão esquerdo. À US de tórax observou-se derrame pleural moderado à direita. Na TC de tórax evidenciou-se condensação extensa em pulmão direito e derrame pleural à direita e pequena condensação e atelectasia em terço inferior de pulmão esquerdo.

A criança foi internada com diagnóstico de sepse de foco pulmonar (pneumonia extensa em pulmão direito e derrame pleural à direita e pneumonia em pulmão esquerdo), sendo instituída antibioticoterapia endovenosa (cefepime e vancomicina por 20 dias) e foi realizada pela equipe da Cirurgia Pediátrica, toracostomia à direita com drenagem pleural fechada, que permaneceu por 19 dias. Não foi necessário suporte de oxigênio após a toracostomia.

O líquido pleural (LP) tinha aspecto amarelado e com grumos. Inadvertidamente, não foi enviada a amostra do LP para o laboratório, com a finalidade de realização de bioquímica e celularidade. No entanto, foi encaminhada para a realização de cultura e antibiograma que confirmou positividade para *Staphylococcus hominis* ssp *hominis*, sensível à vancomicina.

No décimo dia de internação, a paciente se encontrava com melhora clínica e laboratorial e, apesar de estar em tratamento da pneumonia e do derrame pleural à direita, mantinha redução importante do volume pulmonar na radiografia de tórax (Figura 1).

Foi repetida a TC de tórax, que demonstrou imagem de pneumonia necrosante com espessamento pleural e área extensa

sugestiva de debris, sendo iniciado, pela equipe da CIPE, o protocolo com instilação intrapleural de alteplase durante 2 dias consecutivos.

A radiografia de tórax, após 3 dias do uso da alteplase, indicou melhora significativa na expansão pulmonar à direita (Figura 2).



Figura 1

Radiografia incidência anteroposterior

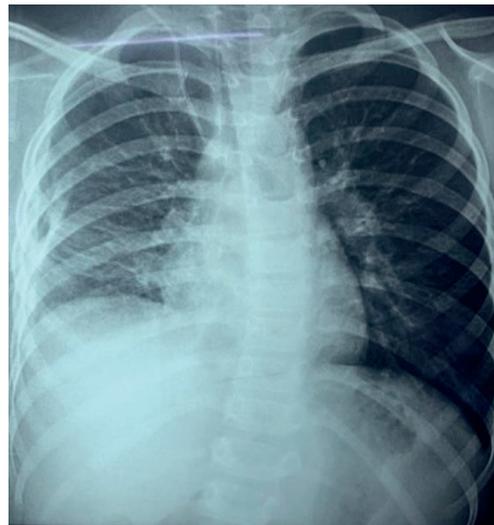


Figura 2

Radiografia incidência anteroposterior

A criança recebeu alta hospitalar eufórica, sem desconforto respiratório e apresentando saturação de oxigênio, em ar ambiente, de 98%. O responsável pela criança recebeu o formulário de encaminhamento para fisioterapia respiratória e para o ambulatório de pneumopediatria, a serem agendados pelo Programa de Saúde da Família de sua área de domicílio. Foi agendado retorno da paciente ao ambulatório da CIPE e da pediatria, para seguimento.

A paciente encontra-se em acompanhamento há 1 mês, sem evidências de novos episódios de doença do trato respiratório e com excelente evolução radiológica (Figura 3).

DISCUSSÃO

Vários autores⁽¹⁾ citam alguns fatores de risco que podem estar associados à PAC complicada, porém a criança relatada não apresentava nenhum deles.



Figura 3
Radiografia incidência antero-posterior

Utilizamos, para o diagnóstico do DPP, a radiografia de tórax e a US de tórax. A TC de tórax foi utilizada para avaliar as complicações do DPP. Em concordância com as diretrizes clínicas da Sociedade Brasileira de Pediatria, para o diagnóstico por imagem das complicações da PAC, a US de tórax confirmou a presença do derrame pleural, previamente observado na radiografia de tórax, assim como quantificou o volume e orientou a toracostomia.⁽³⁾

A TC de tórax realizada no décimo dia de internação comprovou extensa área sugestiva de debris, e orientou a indicação do fibrinolítico, devido ao seu eminente benefício na fase fibrinopurulenta do EP.

Os fibrinolíticos têm a capacidade de romper as septações por meio da quebra dos polímeros de fibrina acumulados no LP, facilitando, assim, a sua drenagem pelo dreno torácico. Os fibrinolíticos disponíveis para utilização intrapleural são: estreptoquinase, uroquinase e alteplase (fator ativador do plasminogênio).⁽¹⁻⁴⁾ Em nosso serviço de Pediatria e CIPE, utilizamos o protocolo com a alteplase intrapleural (Figura 4).

Alguns autores consideram como uso precoce do fibrinolítico quando este é instilado no espaço intrapleural dentro dos 7 dias do início dos sintomas, e tardio após 7 dias.⁽⁵⁾ O caso descrito foi considerado de uso tardio, no qual utilizamos um total de 2 doses, que foram administradas, pelo dreno de tórax, em dias consecutivos.

Na análise do resultado obtido, o uso tardio da alteplase intrapleural, nesse relato, foi considerado satisfatório, evidenciado pela melhora importante da expansibilidade do pulmão direito, visto na radiografia de tórax, após 3 dias do uso do fibrinolítico, evitando, desta forma, a toracotomia e os seus riscos. Tal resultado foi observado no trabalho de Bose et al.,⁽⁵⁾ que utilizou estreptoquinase intrapleural para tratamento de empiema torácico em 28 crianças. Das 28 crianças, 19 iniciaram o protocolo de fibrinolítico em fase tardia, e, destas, 17 crianças (89%) apresentaram resposta satisfatória. Uma metanálise com 10 estudos relatou que os fibrinolíticos intrapleurais

reduziram a necessidade de cirurgia e de tempo de hospitalização.⁽⁶⁾

Em concordância com os estudos da literatura, não observamos efeitos colaterais graves em nosso paciente.

Concluimos que a instilação intrapleural da alteplase e a VTCA surgem num mesmo protocolo de atuação, tendo o fibrinolítico como opção de primeira linha, por se tratar de uma excelente ferramenta a ser utilizada no tratamento do DPP, na fase fibrinopurulenta, com melhora da expansibilidade pulmonar, baixos riscos de efeitos colaterais e por evitar um procedimento cirúrgico mais agressivo na criança.

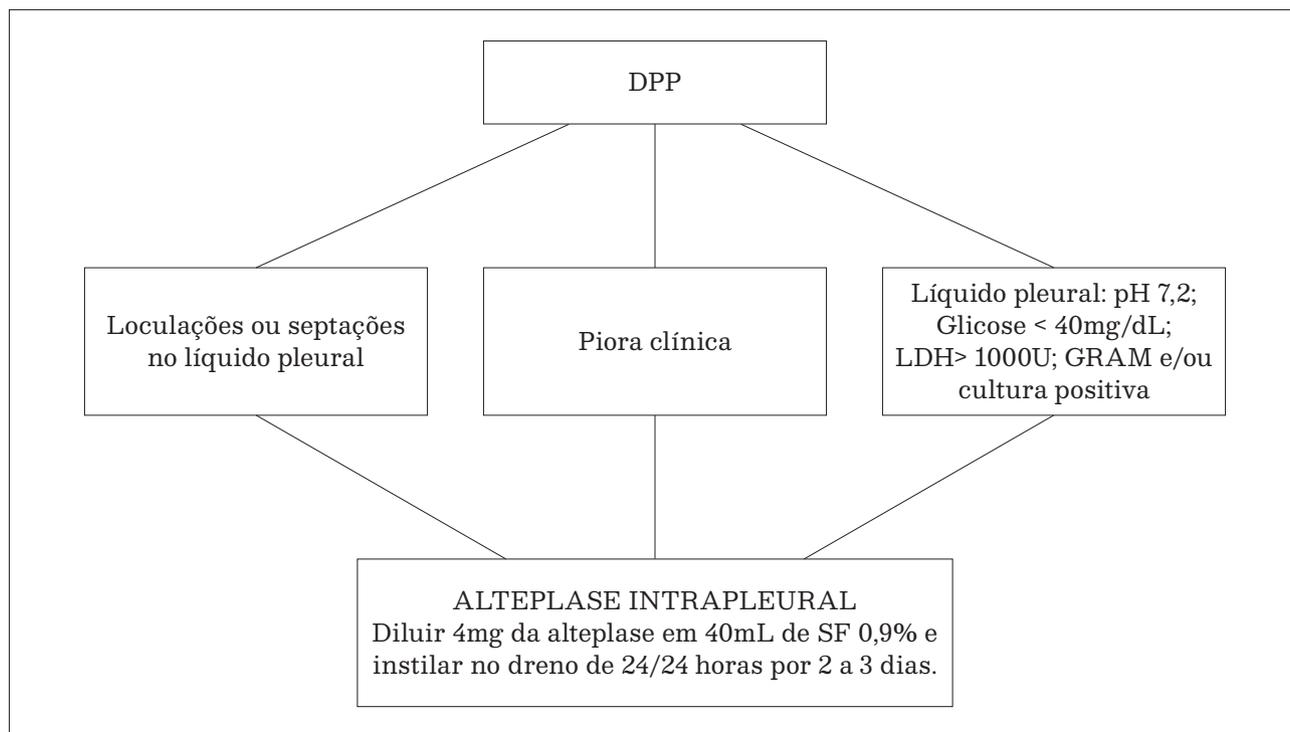


Figura 4

Protocolo da alteplase em crianças HMSA.

REFERÊNCIAS

1. Departamento Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria. Pneumonias Adquiridas na Comunidade Complicadas, n. 7, p 1-14, julho 2022.
 2. Maffey A, Colom A, Venialgo C, Acastello E, Garrido P, Cozzani H, et al. Clinical, functional, and radiological outcome in children with pleural empyema. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(5): 525-530.
 3. Departamento Científico da Sociedade Brasileira de Pediatria. Pneumonia Adquirida na Comunidade na Infância: n 3, p 1-8, julho 2018.
 4. Coelho A, Coelho M, Pereira J, Lavrador V, Morais L, Carvalho F. Fibrinolytics in the Treatment of Complicated Pleural Effusions. *Acta Med Port.* 2016 Nov;29(11):711-715. doi: 10.20344/amp.7178. Epub 2016 Nov 30.
 5. Bose K, Saha S, Mridha D, Das K, Mondal P, Das I. Analysis of Outcome of Intrapleural Streptokinase in Pediatric Empyema Thoracis even in Advanced Stages: A Prospective Study. *Iran J Pediatr.* 2015 Oct; 25(5): e3154. Published online 2015 Oct 6. doi: 10.5812/ijp.3154.
 6. Nie W, Liu y, Ye J, Shi L, Shao F, Ying K, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials.
-

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 apenas de autores convidados pelo Conselho Editorial da Revista e que 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 pelo autor principal, 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

