

MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO

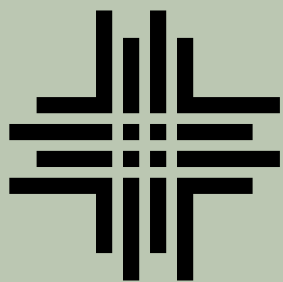
2019

ESTER



VOLUME 2

INTESTINOS PARTE 1



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

GASTROENTEROLOGIA

2019

INTESTINOS PARTE 1

Cap. 1 – Diarreias – Abordagem Clínicoterapêutica

Introdução
Classificação
Diarreia Aguda
Diarreia Crônica

Cap. 2 – Síndrome Disabsortiva

1- Absorção das Proteínas
2- Absorção dos Carboidratos
3- Absorção das Gorduras
4- Absorção das Vitaminas Lipossolúveis
5- Sítios de Absorção e Readaptação Intestinal
Diagnóstico
INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME DISABSORTIVA
DOENÇA CELÍACA

Cap. 3 – Doenças Intestinais Inflamatórias Idiopáticas

Anatomopatologia: Retocolite Ulcerativa
Anatomopatologia: Doença de Crohn
Manifestações Clínicas: Retocolite Ulcerativa
Manifestações Clínicas: Doença de Crohn
Complicações das DII
Manifestações Extraintestinais das DII
Diagnóstico das DII
Diagnósticos Diferenciais
Tratamento das DII

Cap. 4 – Colite Pseudomembranosa

Definição e Etiologia
Fatores de Risco e Manifestações Clínicas
Diagnóstico e Tratamento

Cap. 5 – Síndrome do Intestino Irritável

Etiologia e Fisiopatogenia
Manifestações Clínicas
Diagnóstico e Tratamento
Prognóstico

Cap. 6 – Síndrome Carcinoide

Introdução e Epidemiologia
Classificação
Manifestações Clínicas
SÍNDROME CARCINOIDE
Diagnóstico
Exames para a Localização dos Tumores Carcinoide
Tratamento
Prognóstico

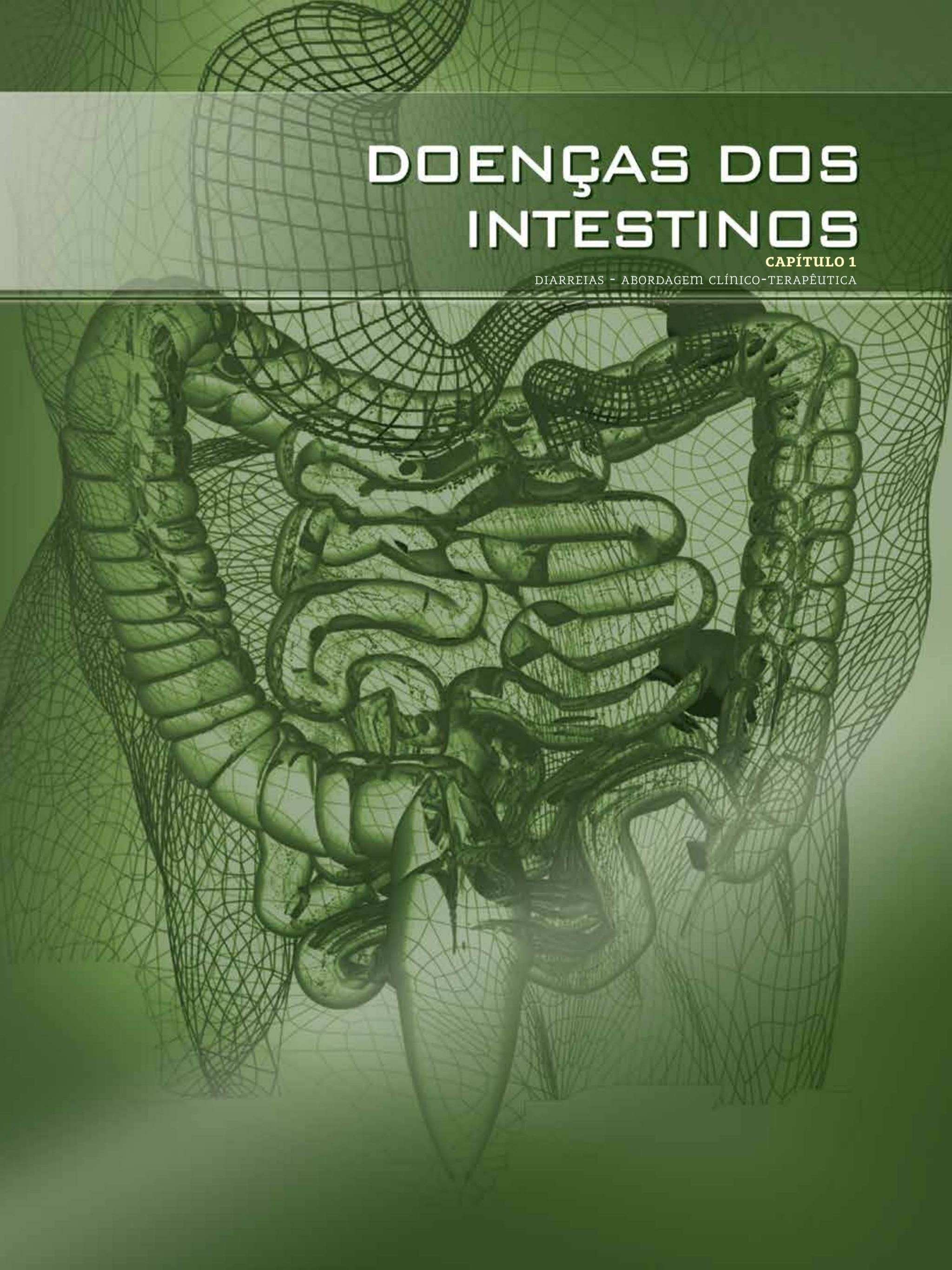
Área de Treinamento MEDCURSO
Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica

DOENÇAS DOS INTESTINOS

CAPÍTULO 1

DIARREIAS - ABORDAGEM CLÍNICO-TERAPÊUTICA



DIARREIAS

ABORDAGEM CLÍNICO-TERAPÊUTICA

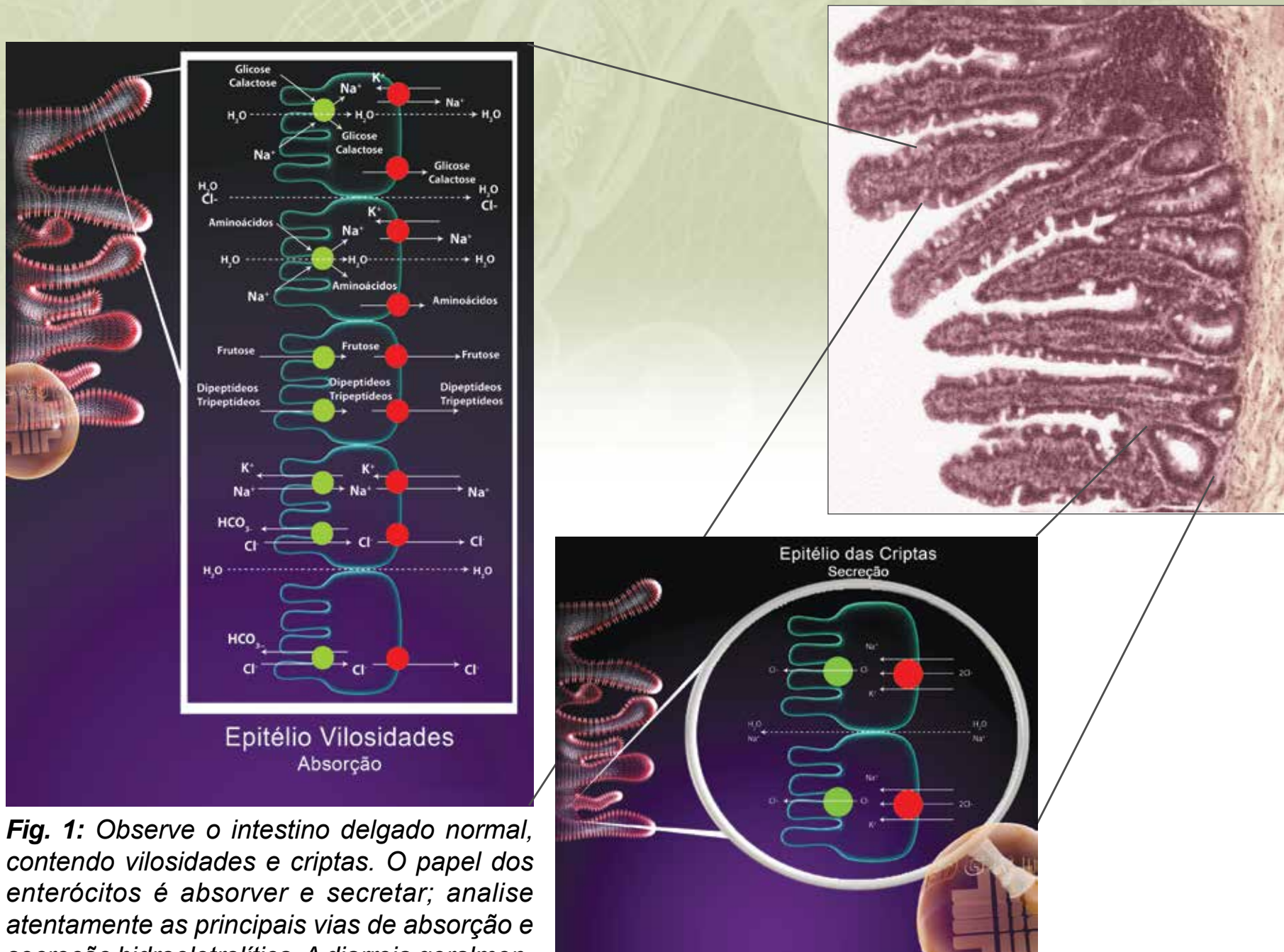


Fig. 1: Observe o intestino delgado normal, contendo vilosidades e criptas. O papel dos enterócitos é absorver e secretar; analise atentamente as principais vias de absorção e secreção hidroeletrólítica. A diarreia geralmente é decorrente do desequilíbrio entre essas duas forças.

INTRODUÇÃO

O intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) e o intestino grosso (cólon) compõem a maior extensão do tubo digestivo. Enquanto os nutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios), uma vez digeridos, são absorvidos exclusivamente no delgado, os eletrólitos e os fluidos são absorvidos tanto no delgado quanto no cólon.

1- Anátomo-histologia

Intestino Delgado

É composto pelo duodeno, jejuno e íleo. A principal função deste segmento do tubo digestivo é a absorção dos nutrientes, fluidos e eletrólitos. Observando-se a olho nu o revestimento interno do intestino delgado, percebe-se uma série de pregas de forma semilunar, circular ou espiral, que são dobras da mucosa e submucosa. Utilizando-se uma lente de aumento, nota-se claramente a presença das **vilosidades**, que são evaginações em dedo de luva da mucosa intestinal, medindo 0,5-1,5 mm de comprimento. Entre as vilosidades existem as **criptas**, buracos ou invaginações na mucosa, formadas por um epitélio glandular intestinal, ou glândulas de Lieberkühn. **As vilosidades representam a superfície absorptiva do intestino delgado, enquanto as criptas contêm as células secretoras.** O epitélio intestinal é do tipo cilíndrico simples, contendo os **enterócitos**: células colunares prismáticas, cuja membrana plasmática da superfície luminal contém microvilos. Entre os enterócitos,

existem **células caliciformes**, secretoras de muco. Nas criptas, os enterócitos encontram-se lado a lado com **células neuroendócrinas** (células argentafins ou de Kulchitsky).

No fundo das criptas encontramos **células-tronco** capazes de regenerar o revestimento epitelial do intestino. Como se “andassem em fila indiana”, os novos enterócitos se dirigem à superfície mucosa, garantindo o *turnover* do epitélio. Um curioso tipo celular localiza-se próximo às células-tronco: é a **célula de Paneth**, uma espécie de neutrófilo especializado em defender estes importantes “vizinhos”. Tal função é cumprida através da secreção das **defensinas** (ou *criptidinas*), uma família de moléculas antimicrobianas que atuam contra bactérias, fungos e até mesmo alguns vírus... A imunoglobulina A (forma *dimérica* ou secretória, diferente da forma *monomérica* plasmática), secretada pelos linfócitos B do sistema MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*) também participa da barreira de proteção da mucosa gastrointestinal...

O intestino delgado possui em média **6 m** de comprimento (20 cm de duodeno; 2,5 m de jejuno e 3,5 m de íleo) e uma superfície de absorção de aproximadamente **300 m²**. Esta surpreendente área absorptiva é decorrente das vilosidades e dos microvilos (que amplificam em cerca de 600x a superfície interna do tubo digestivo)... O duodeno é totalmente retroperitoneal, ao passo que o jejuno demarca a entrada do intestino delgado no interior do peritônio. Não há uma transição precisa entre o jejuno e

o íleo, mas, de forma geral, consideramos que o 1/3 proximal representa o primeiro, com os 2/3 restantes representando o segundo...

Intestino Grosso (Cólon)

Mede aproximadamente **1,5 m** de comprimento e é formado por um epitélio cilíndrico simples, composto por **enterócitos** com poucos microvilos e criptas representadas por glândulas tubulares profundas. Diferentemente do delgado, não possui vilosidades. A principal função do cólon é absorver fluidos, moldar as fezes e controlar as evacuações.

2- Absorção e Secreção Intestinal de Fluidos

Diariamente, cerca de 10 litros de fluido alcançam o duodeno, sendo 2 litros provenientes da dieta e 8 litros derivados do suco digestivo (saliva, suco gástrico, bile, suco pancreático, secreção duodenal). Deste total de 10 litros, o intestino delgado absorve 8,5 litros, sobrando cerca de 1,5 litro para o cólon. Desse montante, o cólon absorve a maior parte, permitindo a eliminação de apenas 100-200 ml nas fezes.

Como você pode perceber na **FIGURA 1**, os enterócitos das vilosidades são as células encarregadas da absorção. O líquido é absorvido por gradiente osmótico, acompanhando a absorção dos eletrólitos (especialmente o sódio e o cloreto). A força motriz para este processo é a NaK-ATPase da membrana basolateral, encarregada de manter o interior das células com baixas concentrações de sódio. Isso faz com que o Na⁺ luminal seja absorvido por gradiente químico, utilizando canais ou trocadores.

De uma forma geral, dividimos a absorção de sódio em (1) nutriente-dependente, acompanhando a glicose, a galactose ou os aminoácidos, e (2) nutriente-independente.

A secreção hidrossalina ocorre nos enterócitos das criptas. Em pessoas normais, a absorção sempre excede a secreção (mas em alguns tipos de diarreia podemos observar justamente o contrário).

Diversos hormônios, neurotransmissores e peptídeos intestinais influem sobre a absorção e a secreção epitelial. Somatostatina, noradrenalina, encefalina, neuropeptídeo Y, glicocorticoides e mineralocorticoides estimulam a absorção de fluidos e eletrólitos. As substâncias secretagogas são: serotonina, acetilcolina, VIP (Peptídeo Vasoativo Intestinal) e substância P. Mediadores inflamatórios também são capazes de aumentar a secreção intestinal, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas. Muitas toxinas e secretagogos atuam aumentando a concentração intracelular de AMPc ou de GMPc... De posse desses conceitos básicos, agora podemos definir o termo “diarreia”.

O que é Diarreia?

A diarreia pode ser definida de forma prática

como a **eliminação de fezes amolecidas, de consistência líquida**, fenômeno que geralmente vem acompanhado de:

a) Aumento do número de evacuações diárias (> 3x dia).

b) Aumento da massa fecal (> 200 g/dia).

A diarreia ocorre quando o balanço entre absorção e secreção de fluidos pelos intestinos (delgado e/ou cólon) está prejudicado, por redução da absorção e/ou aumento da secreção.

O que é Incontinência Fecal?

A incontinência fecal pode ser referida como “diarreia” por alguns pacientes... Logo, é preciso saber diferenciar uma coisa da outra, pois a abordagem propedêutica da incontinência fecal é totalmente diferente daquela realizada quando a suspeita é de diarreia (por exemplo, devemos fazer uma *manometria anorretal* no primeiro caso, ao passo que este exame não está indicado na investigação de diarreia)...

A própria anamnese permite a diferenciação, e a maneira mais simples de alcançá-la é perguntando ao paciente com que frequência ele tem perda involuntária de fezes... Se a resposta for SEMPRE, pode-se dizer que existe uma incapacidade em reter as fezes, isto é, existe incontinência fecal.

CLASSIFICAÇÃO

Existem diversas formas de classificar as diarreias. Todas são úteis e podem ser aplicadas simultaneamente para guiar uma abordagem diagnóstica racional (as diferentes classificações não são mutuamente exclusivas). A diarreia adequadamente classificada apresenta um número reduzido de etiologias possíveis...

A primeira forma de classificar as diarreias faz referência a sua duração:

1- Diarreia aguda (< 2 semanas)

2- Diarreia protraída ou persistente (entre 2-4 semanas)

3- Diarreia crônica (> 4 semanas)

A segunda forma de classificar as diarreias visa caracterizar se a origem é “alta” (delgado) ou “baixa” (cólon).

Na diarreia “alta” (proveniente do intestino delgado), os episódios diarreicos são mais *volumosos*. Nos casos mais graves, a perda líquida pode ultrapassar 10 litros/dia, provocando choque hipovolêmico... O cólon saudável só consegue aumentar sua absorção de líquidos para um máximo de 4 litros/dia. Se o volume de fluido proveniente do delgado estiver acima desse valor, o paciente terá diarreia. É importante lembrar que, como o delgado é o responsável pela absorção dos nutrientes, a síndrome disabsortiva (ou síndrome de má absorção intestinal), associada à estea-

torreia, pode ocorrer em alguns pacientes portadores de duodenojejunopatia.

Na diarreia “baixa” (proveniente do cólon), as evacuações são em pouca quantidade, mas muito frequentes e ainda associadas a tenesmo (desconforto ao evacuar) e urgência fecal, sintomas clássicos de irritação do reto. Se o problema for exclusivo do cólon, o total de líquido eliminado não excede 1,5 litros...

A terceira forma de classificar as diarreias enfoca o mecanismo fisiopatológico das mesmas, permitindo a divisão em 5 grandes grupos:

1- Diarreia osmótica

Existe alguma substância osmoticamente ativa e não absorvível pelo epitélio intestinal. *O que isso quer dizer?* Em termos práticos, significa que uma quantidade maior de água obrigatoriamente será retida na luz do tubo digestivo (equilibrando a osmolalidade de seus conteúdos inabsorvíveis com a do meio extracelular, a qual está em torno de 290 mOsm/L). Tanto o delgado quanto o cólon não são capazes de sustentar um gradiente osmótico, e por isso não conseguem evitar que o equilíbrio entre os dois lados da mucosa seja atingido! Aproximadamente 3,5 litros de água são perdidos para cada 1 mOsm de aumento na osmolalidade intraluminal...

Principais exemplos: ingestão ou clister de sais de magnésio, sais de fosfato, sorbitol, manitol, glicerina, lactulose; deficiência de lactase (intolerância à lactose), forma primária ou secundária às enteropatias (lesão da borda em escova dos enterócitos); diarreia dos antibióticos. A deficiência de lactase é o principal exemplo da “diarreia dos carboidratos”, de mecanismo osmótico. Além da diarreia, o paciente apresenta um grande acúmulo de gás intestinal, provocando cólica abdominal e intensa flatulência, pela fermentação bacteriana no cólon. A fermentação dos carboidratos produz ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato, butirato), gerando fezes ácidas (pH fecal < 5,5). A “diarreia dos antibióticos” geralmente é leve e explicada na maioria das vezes pela redução da flora colônica, prejudicando a metabolização dos carboidratos (que não foram absorvidos no delgado) em ácidos graxos de cadeia curta que seriam prontamente absorvidos pelo cólon. A sobra desses carboidratos provoca um efeito osmótico no lúmen colônico, explicando a diarreia.

A diarreia osmótica cessa completamente com o estado de jejum, logo, não há diarreia noturna, ao contrário das diarreias secretórias! A suspensão da substância incriminada – por exemplo: lactose na deficiência de lactase – também melhora rapidamente o quadro. Como a absorção de eletrólitos está intacta nas diarreias osmóticas, a quantidade de sódio e potássio tende a ser reduzida nas fezes. Por causa disso, observamos um **gap osmolar fecal elevado** (> 125 mOsm/L)... Este parâmetro é calculado pela fórmula: $290 - 2 \times (\text{Na} + \text{K})$, que utiliza a dosagem do sódio e potássio fecal – ver adiante.

2- Diarreia secretória não invasiva

Algum fator, geralmente uma toxina, droga ou substância neuro-hormonal, está estimulando a secreção ou inibindo a absorção hidroeletrólítica pelo epitélio intestinal. Pode ser uma diarreia “alta” ou “baixa”, ou as duas ao mesmo tempo.

Principais exemplos: laxativos estimulantes (fenoftaleína, bisacodil), bactérias produtoras de toxinas (cólera), VIPoma, síndrome carcinoide, diarreia dos ácidos biliares e diarreia dos ácidos graxos. A “diarreia dos ácidos biliares” acontece toda vez que estas substâncias atingem o cólon, o que pode ser decorrente de sua absorção parcial no íleo (doença ileal leve a moderada), ou do lançamento súbito de uma grande quantidade dessas substâncias no trato gastrointestinal, excedendo a capacidade absorptiva ileal (diarreia pós-vagotomia troncular, diarreia pós-colecistectomia). Uma vez no lúmen colônico, os ácidos biliares provocam secreção de cloreto e água e, portanto, diarreia, que melhora quase sempre com o uso da colestiramina, um quelante de ácidos biliares. Lembre-se que os ácidos biliares são reabsorvidos exclusivamente no íleo... A “diarreia dos ácidos graxos” ocorre nos estados mais acentuados de má absorção de lipídios e no supercrescimento bacteriano. Os ácidos graxos (exceto os de cadeia curta) são hidroxilados pelas bactérias colônicas, tornando-se substâncias secretórias.

A diarreia secretória não cessa com o jejum e possui um **gap osmolar fecal baixo** (< 50 mOsm/L), pela riqueza de Na e K nas fezes...

3- Diarreia invasiva ou inflamatória

Decorrente da liberação de citocinas e mediadores inflamatórios por lesão direta da mucosa intestinal (enterite, colite ou enterocolite), o que estimula a secreção intestinal e o aumento da motilidade. O marco deste tipo de diarreia é a presença de sangue, pus e muco nas fezes, podendo ser chamada de **disenteria**. Pode ser infecciosa ou não infecciosa (ex.: doença inflamatória intestinal). O exame que avalia a presença de sangue, pus e muco nas fezes é o **EAF** (Elementos Anormais nas Fezes)... A **lactoferrina fecal** (marcador de ativação leucocitária) também está aumentada nas disenterias.

4- Diarreia + Esteatorreia (Síndrome disabsortiva)

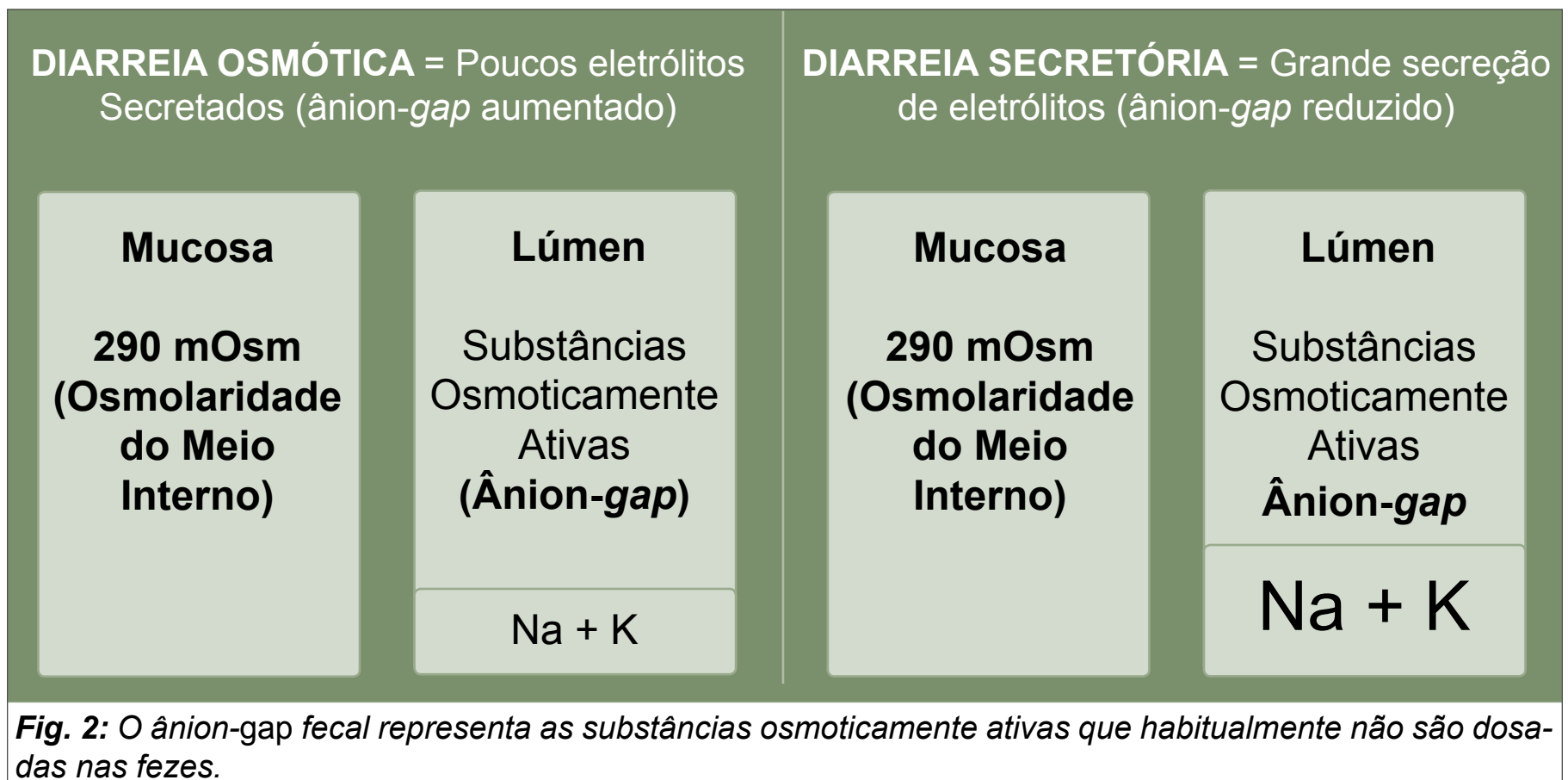
A presença de esteatorreia (aumento da eliminação fecal de lipídios) sempre tem origem numa doença do intestino delgado.

Principais exemplos: doença celíaca, espru tropical, doença de Crohn, doença de Whipple, giardíase, estrogiloidíase, linfangiectasia, linfoma intestinal.

O mecanismo da diarreia na síndrome disabsortiva inclui o mecanismo secretório colônico (“diarreia dos ácidos graxos”), o mecanismo osmótico da má absorção de carboidratos dissacarídeos (deficiência secundária

Tab. 1

Categoria epidemiológica	Causas mais prováveis
Viajantes	Infecção bacteriana (<i>E. coli</i> enterotoxigênica – ETEC), infestação por protozoários (<i>giardia</i>), espru tropical.
Epidemia ou surto	Infecção viral (rotavirus), infecção bacteriana, toxina alimentar (<i>S. aureus</i>), protozoário (criptosporídeo).
Diabetes (diarreia crônica)	Neuropatia autonômica (distúrbio da motilidade), supercrescimento bacteriano, uso de medicações (acarbose, metformina), insuficiência exócrina do pâncreas associada.
Pacientes imunodeprimidos	Infecções oportunistas (BK, MAC, <i>Criptospora</i> , CMV, Herpes), Neoplasia (linfoproliferativa), drogas.
Paciente institucionalizado (idosos)	Impactação fecal (estímulo à hipersecreção), drogas, colite pseudo-membranosa (uso de antibióticos), doença vascular intestinal.



de lactase) e, em menor grau, a própria massa lipídica fecal.

5- Diarreia funcional

Causada pela hipermotilidade intestinal. Os principais exemplos são a síndrome do intestino irritável (pseudodiarreia) e a diarreia diabética (neuropatia autonômica).

Por fim, uma forma muito útil de abordar as diarreias é classificá-las de acordo com fatores de risco conhecidos (**classificação epidemiológica**). Isso pode poupar tempo e direcionar a pesquisa diagnóstica para o agente etiológico com maior probabilidade de ser o responsável pelo quadro. Observe a **Tabela 1** acima.

ÂNION-GAP FECAL...

Antes de finalizarmos o estudo sobre a classificação das diarreias, vamos aproveitar para entender o que é o *ânion-gap fecal*!!! Para tanto, precisamos ter em mente um importante conceito: EXISTE UM EQUILÍBRIO OSMÓTICO ENTRE OS DOIS LADOS DA MUCOSA INTESTINAL! Quer dizer: a força osmótica exercida pelo conteúdo luminal deve ser igual à força osmótica exercida pelas células da mucosa... Observe a **FIGURA 2**.

DIARREIA AGUDA

Definida como uma diarreia que dura < 2 semanas, na imensa maioria das vezes possui etiologia infecciosa. O restante dos casos é

decorrente do uso de medicações, ingestão de toxinas, isquemia, doença inflamatória intestinal e outras etiologias mais raras. Em geral, as diarreias agudas são *leves*, cursando com 3-7 evacuações diárias e perda de menos de 1 litro de líquido nas fezes. Contudo, nos casos graves (ex.: cólera), o paciente pode evacuar mais de 20 vezes ao dia e perder mais de 5 litros de fluido, sobrevivendo desidratação, hipovolemia, choque circulatório e acidose metabólica.

Quando acompanhada de náuseas, vômitos e dor abdominal difusa, a diarreia aguda compõe a *síndrome de gastroenterite aguda*, uma condição habitualmente causada por infecções virais ou intoxicação alimentar. O termo “intoxicação alimentar” se refere à ingestão de toxinas pré-formadas presentes em alimentos mal preparados ou “estragados”, os quais foram previamente contaminados por algum microrganismo (quer dizer, a síntese dessas enterotoxinas ocorreu fora do trato digestivo)... A maior causa de gastroenterite aguda são as infecções virais (ex.: *Norovirus* em adultos, *Rotavirus* em crianças). O principal causador de intoxicação alimentar é o *Staphylococcus aureus*.

Como abordar o paciente? Perante um quadro de diarreia aguda, devemos inicialmente determinar se a diarreia é do tipo INFLAMATÓRIA (“invasiva”) ou NÃO INFLAMATÓRIA (“não invasiva”). Observe a **Tabela 2**. Vale dizer que – apesar de constar na tabela – o EAF não precisa ser solicitado de rotina nas diarreias agudas “não inflamatórias” (maiores detalhes adiante)...

Tab. 2: Caracterização inicial das diarreias agudas.

DIARREIA AGUDA “INFLAMATÓRIA”	DIARREIA AGUDA “NÃO INFLAMATÓRIA”
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sangue, pus e muco nas fezes (“disenteria”) ▪ Febre ▪ EAF positivo para hemácias, leucócitos fecais e lactoferrina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fezes aquosas, ausência de sangue, pus e muco ▪ Sem febre ▪ EAF normal



ATENÇÃO

As diarreias agudas *inflamatórias* geralmente afetam o **cólon**, manifestando-se com diarreia de pequeno volume e múltiplos episódios ao dia, além de dor no quadrante inferior esquerdo do abdome, tenesmo e urgência fecal (sinais de “irritação” do retossigmoide)... Por outro lado, as diarreias agudas *não inflamatórias* geralmente afetam o **delgado**, manifestando-se com diarreia de grande volume, poucos episódios e dor periumbilical, não raro sendo acompanhadas pelos demais sinais e sintomas que constituem a síndrome de gastroenterite aguda.

Observe agora na **Tabela 3** as principais etiologias de diarreia aguda de acordo com esta classificação.

Tab. 3: Etiologia das diarreias agudas.

DIARREIA AGUDA “INFLAMATÓRIA”	DIARREIA AGUDA “NÃO INFLAMATÓRIA”
Viral <i>Citomegalovirus</i>	Viral <i>Norovirus</i> <i>Rotavirus</i>
Protozoário <i>Entamoeba histolytica</i>	Protozoário <i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Cyclospora</i>
Bactéria <u>Produção intestinal de citotoxinas</u> <i>E. coli</i> entero-hemorrágica (EHEC) – por exemplo: Sorotipo O157:H7 <i>Vibrio parahemolyticus</i> <i>Clostridium difficile</i>	Bactéria <u>Enterotoxinas pré-formadas:</u> <i>S. aureus</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Clostridium perfringens</i>
<u>Invasão da mucosa</u> <i>Shigella</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Salmonella</i> <i>E. coli</i> enteroinvasiva (EIEC) <i>Aeromonas</i> <i>Plesiomonas</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Chlamydia</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	<u>Produção intestinal de enterotoxinas:</u> <i>E. coli</i> enterotoxigênica (ETEC) <i>Vibrio cholerae</i>

Nas diarreias agudas *não inflamatórias* não costuma ser necessário realizar exames para investigação do diagnóstico etiológico, tampouco se indica qualquer tratamento específico além de medidas de suporte visando manter a hidratação (por exemplo: soro de reidratação oral ± antidiarreicos). Em mais de 90% das vezes trata-se de quadros brandos e autolimitados, com resolução espontânea dentro dos primeiros cinco dias... A taxa de positividade dos exames diagnósticos é extremamente baixa nestes casos, sendo, em geral, inferior a 3% (logo, não é *custo-eficaz* solicitá-los).

As situações que justificam a solicitação de exames complementares para um paciente que se apresenta com diarreia aguda são citadas na **Tabela 4**. Em tais casos, a taxa de positividade dos exames chega a 60-75% (logo, é *custo-eficaz* solicitá-los)!

Que exames devem ser inicialmente pedidos? Observe a **Tabela 5**.

Tab. 4

Quando solicitar exames para esclarecer a etiologia de uma diarreia aguda?
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diarreia > 7-10 dias. 2. Piora progressiva. 3. ≥ 6 episódios/dia. 4. Diarreia aquosa profusa, acompanhada de franca desidratação. 5. Paciente “idoso frágil”.* 6. Paciente imunodeprimido (ex.: AIDS, pós-transplante de órgãos). 7. Diarreia adquirida no hospital (internação ≥ 3 dias). 8. Sinais de comprometimento sistêmico (ex.: alteração do estado mental, disfunção renal). 9. Sinais de diarreia “inflamatória” ou “invasiva”: <ol style="list-style-type: none"> a. Febre (Tax > 38,5°C). b. Presença de sangue, pus e muco (disenteria). c. Dor abdominal muito intensa. <p>* Alguns autores consideram que qualquer paciente com mais de 70 anos de idade deve realizar exames para investigar a etiologia de uma diarreia aguda.</p>

Tab. 5

Exames iniciais para o diagnóstico etiológico das diarreias agudas
<ol style="list-style-type: none"> 1. EAF (Elementos Anormais nas Fezes).* 2. Coprocultura. 3. Pesquisa de toxina do <i>C. difficile</i> (se <u>internação</u> ou <u>uso recente de ATB</u>). 4. Testes parasitológicos** se: <ol style="list-style-type: none"> a. Diarreia > 10 dias; b. Região endêmica; c. Surto com origem em fonte comum de água; d. Infecção pelo HIV; e. Prática de sexo anal. <p>* No EAF padrão pesquisam-se células (hemácias e leucócitos) e muco. Produtos da ativação leucocitária, como a lactoferrina, podem ser dosados adicionalmente, sendo mais sensíveis do que a pesquisa direta de leucócitos para o diagnóstico de diarreia “inflamatória”.</p> <p>** Testes parasitológicos = três amostras de EPF (Exame Parasitológico de Fezes) + pesquisa fecal de antígenos de <i>Giardia</i> e <i>Ameba</i>.</p>

TRATAMENTO

- Dieta

Deve ser de acordo com a aceitação do paciente! É naturalmente esperado que a tolerância

aos alimentos ricos em fibras e gorduras (bem como café, álcool e outros “irritantes”) encontre-se diminuída, com o próprio paciente se mostrando inapetente para este tipo de comida... Refeições “leves” e de “fácil digestão” devem ser encorajadas (ex.: sopas, chás, biscoito *cream-cracker*, torradas, arroz e frutas, como a banana). Quadros de diarreia onde o paciente consegue manter a ingestão de água, sal e carboidratos dificilmente levam à desidratação. Em lactentes, o aleitamento materno **NÃO** deve ser interrompido!

- Hidratação

O risco de desidratação tende a ser maior nos extremos de idade (crianças pequenas e idosos), sendo diretamente proporcional à gravidade da diarreia... Sempre que possível deve-se preferir a **reidratação oral**, com soluções que já vem prontas (como o *soro de reidratação oral da OMS* ou produtos comerciais como o *Pedyalite*®) ou com preparo do **soro caseiro**. Uma receita simples para este último é: 1 litro de água filtrada ou fervida + 1 colher de café (rasa) contendo sal de cozinha (3 g) + 1 colher de sopa (rasa) contendo açúcar (20 g). Os soros de reidratação oral devem ser oferecidos a curtos intervalos na dose total de 50-200 ml/kg/dia, dependendo do grau de desidratação. A **reidratação intravenosa** é reservada para os casos graves ou naqueles em que o paciente não tolera o uso da via oral. A solução de escolha é o *Ringer Lactato*, pois o lactato é transformado em bicarbonato pelo fígado, corrigindo ou prevenindo a acidose metabólica (soro “alcalinizante”). O soro fisiológico (NaCl 0,9%) contém um discreto excesso de cloro e, quando ministrado em grande volume, ocasiona uma *acidose metabólica hiperclorêmica* que pode agravar e prolongar a duração da acidose metabólica secundária à diarreia (soro “acidificante”).

SAIBA MAIS...

Como funciona o soro caseiro?

A despeito do desequilíbrio entre absorção e secreção intestinal de fluidos, o processo de absorção intestinal de carboidratos simples geralmente está preservado nas diarreias agudas! Sabemos que substâncias como a **glicose** são absorvidas no enterócito em *cotransporte* com o sódio, isto é, “a glicose faz o sódio entrar na célula”... Uma vez dentro do enterócito, o sódio é transferido ao organismo através da bomba de Na-K presente na membrana basolateral, e a glicose absorvida garante a energia necessária para isso. Lembre-se que a água sempre acompanha o sódio em seu percurso... Logo, ainda que a secreção intestinal de sódio e água encontre-se aumentada pela diarreia, a glicose absorvida a partir do soro caseiro “leva consigo” o sódio (e a água) de volta para dentro do corpo... Assim, o balanço final de sal e água (volume) pode ser restabelecido e preservado, corrigindo ou evitando o surgimento de hipovolemia!

- Agentes Antidiarreicos

As drogas antidiarreicas podem dar conforto ao paciente, diminuindo o número de evacuações e a sensação de urgência fecal, além de aumentar a consistência das fezes. No entanto, seu emprego só pode ser cogitado em quadros de diarreia aguda “não inflamatória”... Os principais agentes disponíveis são:

1. **Racecadotril** (*Tiorfan*®): 100 mg VO 8-8h.
2. **Loperamida** (*Imosec*®): 4 mg de “ataque” seguido de 2 mg VO após cada evacuação, até um máximo de 16 mg/dia.
3. **Subsalicilato de Bismuto** (*Pepto-Bismol*®): 30 ml VO 6-6h.

É imprescindível ter em mente que *todos os antidiarreicos possuem a mesma CONTRAINDICAÇÃO BÁSICA: diarreia “inflamatória” ou “invasiva”*, isto é, presença de disenteria (sangue, muco e pus nas fezes), febre e/ou sinais de toxicidade sistêmica... O motivo é que o uso de antidiarreicos em tal contexto aumenta a chance de complicações como a **síndrome hemolítico-urêmica** (caso a infecção esteja sendo causada por uma bactéria produtora de “shigatoxinas”, como a *E. coli* O157:H7) e o **megacólon tóxico**.

- Probióticos

“Probióticos” são microrganismos vivos que conferem benefício para a saúde do hospedeiro. Em se tratando das diarreias agudas, acredita-se que eles possam ajudar a restabelecer a microbiota normal do intestino (dificultando a proliferação de enteropatógenos)... A despeito das controvérsias acerca deste tema, muitos autores consideram válido prescrever probióticos para todos os pacientes com diarreia aguda, uma vez que o risco de efeitos adversos é baixo... Os mais estudados são o *Saccharomyces boulardii* (*Flooratil*® 100-200 mg 8/8h) e o *Lactobacillus GG* (*Culturelle*® – produto não vendido no Brasil).

- Antimicrobianos

Alguns pacientes com diarreia aguda devem receber antibioticoterapia empírica (isto é, o tratamento é iniciado antes da confirmação do diagnóstico etiológico). As principais indicações de ATB empírico são listadas na **Tabela 6**. As drogas de escolha são as fluoroquinolonas (ex.: *ciprofloxacina 500 mg 12/12h* ou *levofloxacina 500 mg 1x/dia por 3-5 dias*). Como alternativas, podemos utilizar *sulfametoxazol + trimetoprim 800/160 mg 12/12h* ou *doxiciclina 100 mg 12/12h, ambos por 5-7 dias*.

Tab. 6

Indicações de ATB empírico no tratamento das diarreias agudas

1. Presença de leucócitos fecais no EAF
2. Disenteria + febre + dor abdominal intensa
3. Desidratação importante
4. ≥ 8 evacuações/dia
5. Paciente imunodeprimido
6. Necessidade de hospitalização pela diarreia

DIARREIA CRÔNICA

A diarreia crônica (duração ≥ 4 semanas) possui um grande número de causas. A classificação em função do mecanismo fisiopatológico, isto é, definir se a diarreia é osmótica, secretória, invasiva, disabsortiva ou funcional é a conduta inicial preconizada.

1- Diarreia osmótica

A diarreia osmótica é causada pelo acúmulo de solutos não absorvidos na luz intestinal. Tais solutos, por permanecerem no lúmen intestinal, impedem a absorção de líquido. Este tipo de diarreia deve ser suspeitado quando os sintomas desaparecem no estado de jejum (após uma noite de sono) e reaparecem após uma refeição. O gap osmolar fecal é caracteristicamente $> 75-125$ mOsm/L. As principais causas são:

- Uso de laxativos à base de magnésio, fosfato ou sulfato.
- Deficiência de lactase (intolerância à lactose) primária ou secundária – neste caso, a diarreia é precipitada pela ingestão de laticínios.
- Ingestão de quantidades expressivas de sorbitol, presente em certos doces e gomas de mascar.
- Uso de lactulose ou manitol oral.

A **intolerância à lactose** é a causa mais comum de diarreia osmótica crônica, associada à flatulência e cólica abdominal. Está presente em 20% dos adultos caucasianos e em 50-70% dos não caucasianos. Um dado bastante sugestivo é o pH fecal $< 5,5$! Este assunto será abordado com detalhes no capítulo seguinte...

2- Diarreia secretória

A diarreia secretória é causada por substâncias que estimulam a secreção intestinal. O nosso conhecido **gap osmolar fecal** é caracteristicamente normal (em torno de 50 mOsm/L).

Síndrome do Cólera Pancreático (“VIPoma”)

Esta síndrome resulta da produção excessiva do *Peptídeo Intestinal Vasoativo* (VIP), por tumores das ilhotas pancreáticas. Elevados níveis de VIP determinam uma hipersecreção intestinal de água e eletrólitos, resultando em diarreia aquosa e volumosa (secretora). O VIP age de forma semelhante à toxina colérica (aumenta o AMPc intracelular). A hipocalcemia e a acidose metabólica são aspectos proeminentes e resultam das grandes perdas fecais de potássio e bicarbonato. A síndrome do VIPoma também é conhecida como **Síndrome de Werner-Morrison** ou síndrome de Diarreia Aquosa Hipocalêmica-Hipoclorídrica (DAHH). O tratamento clínico é baseado no uso de octreotíde, que inibe a secreção intestinal. A retirada cirúrgica do tumor constitui a única chance de cura, podendo-se associar também quimioterapia. Infelizmente, 60% a 80% dos casos já apresentam metástases ao diagnóstico.

Síndrome Carcinoide

A síndrome carcinoide é resultado da produção de serotonina e outros mediadores por um tumor carcinoide, derivado de células neuroendócrinas. A síndrome é caracterizada por diarreia secretória, episódios de rubor facial e taquicardia, broncoespasmo e fibrose das valvas do coração direito (maiores detalhes no Cap. 6).

Carcinoma Medular de Tireoide

A diarreia faz parte do quadro clínico de 30% dos pacientes com CMT, e a substância que determina a hipersecreção intestinal é a **calcitonina**.

3- Diarreia disabsortiva (com esteatorreia)

Este assunto será abordado no capítulo seguinte. O mecanismo é decorrente da má absorção de carboidratos e ácidos graxos que, por efeito osmótico ou secretório colônico, induzem diarreia. Estes pacientes evoluem com perda ponderal e deficiências de múltiplos nutrientes, especialmente ferro, ácido fólico, vitamina B12 e vitaminas lipossolúveis - o grupo “ADEK” (vitaminas A, D, E e K). As fezes são oleosas, grudam ou boiam no vaso, e são mal cheirosas. A esteatorreia é confirmada pelo método quantitativo ($> 6-7$ g/24h de gordura, medido pela coleta de fezes em 72h após uma dieta contendo 100 g de gordura) ou qualitativo (teste do Sudam III). Este último é um método mais prático, porém, de menor acurácia.

4- Diarreia invasiva ou inflamatória

São doenças inflamatórias ou infecciosas que acometem o delgado ou o cólon, inibindo a absorção (lesão da mucosa) e estimulando a secreção (pelas citocinas e outros mediadores). Os pacientes apresentam febre, dor abdominal, perda ponderal e, algumas vezes, muco e sangue nas fezes. As principais causas são: amebíase, **doença inflamatória intestinal**, enterite eosinofílica, alergia à proteína do leite de vaca (“APLV” – comum em crianças pequenas), colite colágena e enterite actínica. Com exceção da amebíase, a maioria desses pacientes apresenta exame de fezes positivo para leucócitos fecais ou lactoferrina. O hemograma pode mostrar leucocitose ou eosinofilia.

5- Diarreia funcional

O protótipo deste tipo de diarreia é a *síndrome do intestino irritável*. Os pacientes costumam apresentar redução da consistência das fezes e aumento na frequência de evacuação diária. Não ocorre no período noturno! A maioria alterna diarreia com constipação e apresenta episódios frequentes de cólica abdominal. Muitos autores a chamam de “pseudodiarreia”, por não apresentar mais de 200 g de perda fecal diária. Outra causa deste tipo de diarreia é a diarreia diabética. A neuropatia autonômica pode aumentar a motilidade intestinal (por inibição dos neurônios adrenérgicos). A diarreia diabética é exacerbada no período noturno. Também pode

haver hipomotilidade intestinal, que causa constipação ou diarreia, esta última pelo mecanismo do supercrescimento bacteriano.

Um caso à parte no universo das diarreias crônicas é a chamada “diarreia factícia”, na qual o paciente voluntariamente induz aumento na excreção de fezes ou então manipula o material fecal de modo a fazer com que pareça uma diarreia verdadeira... A maioria dos casos é vista em mulheres, geralmente de alto nível socioeconômico, que com frequência trabalham na área de saúde... A principal etiologia é o uso “sub-reptício” (voluntário) de laxativos, o que nos faz lembrar a autoindução de vômitos vista em pacientes com várias formas de transtorno alimentar (inclusive estes dois tipos de distúrbios podem estar associados). São pacientes que procuram diversos médicos, fazem dezenas de exames, acabam sendo internadas, e não se chega a uma explicação convincente para as alterações de seu trânsito intestinal!!! Por terem muitas vezes sangue nas fezes e emagrecimento, um distúrbio funcional acaba sendo excluído! A melhor maneira de fazer este diagnóstico é através da dosagem de magnésio nas fezes (normal até 108 mg/dl – o magnésio é um componente habitual dos laxativos) ou de laxativos específicos na urina e nas fezes... Atualmente, a técnica mais sensível é a pesquisa de laxativos na urina (difenólicos = bisacodil / antraquinonas = cáscara sagrada, senne (o famoso 46!!!) / magnésio / fosfato). Alguns laxativos só podem ser encontrados nas fezes (óleo de castor, óleo mineral)...

Como proceder diante de uma diarreia crônica?

A investigação com exames complementares sempre está indicada, exceto quando o diagnóstico for óbvio (ex.: toxicidade medicamentosa). Devem ser solicitados, além do hemograma e bioquímica plasmática, um exame de fezes completo, com parasitológico (3 amostras + pesquisa de antígenos de *Giardia* e Ameba), EAF e gordura fecal (método quantitativo ou qualitativo). A dosagem dos eletrólitos fecais (cálculo do gap osmolar fecal) e a determinação do pH fecal podem ser úteis (como vimos anteriormente). Nos imunodeprimidos, é fundamental pesquisar agentes oportunistas como: *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, *Microsporidia* e *Mycobacterium avium*.

Uma **retossigmoidoscopia** ou uma **colonoscopia** são indicadas para os pacientes com suspeita de

doença inflamatória ou neoplasia intestinal. Nos pacientes com sinais e sintomas de má absorção intestinal deve-se inicialmente dosar o autoanticorpo anti-transglutaminase tecidual IgA (anti-TGT IgA - para *screening* de doença celíaca), realizando-se uma **biópsia duodenojejunal** por endoscopia digestiva alta nos casos positivos.

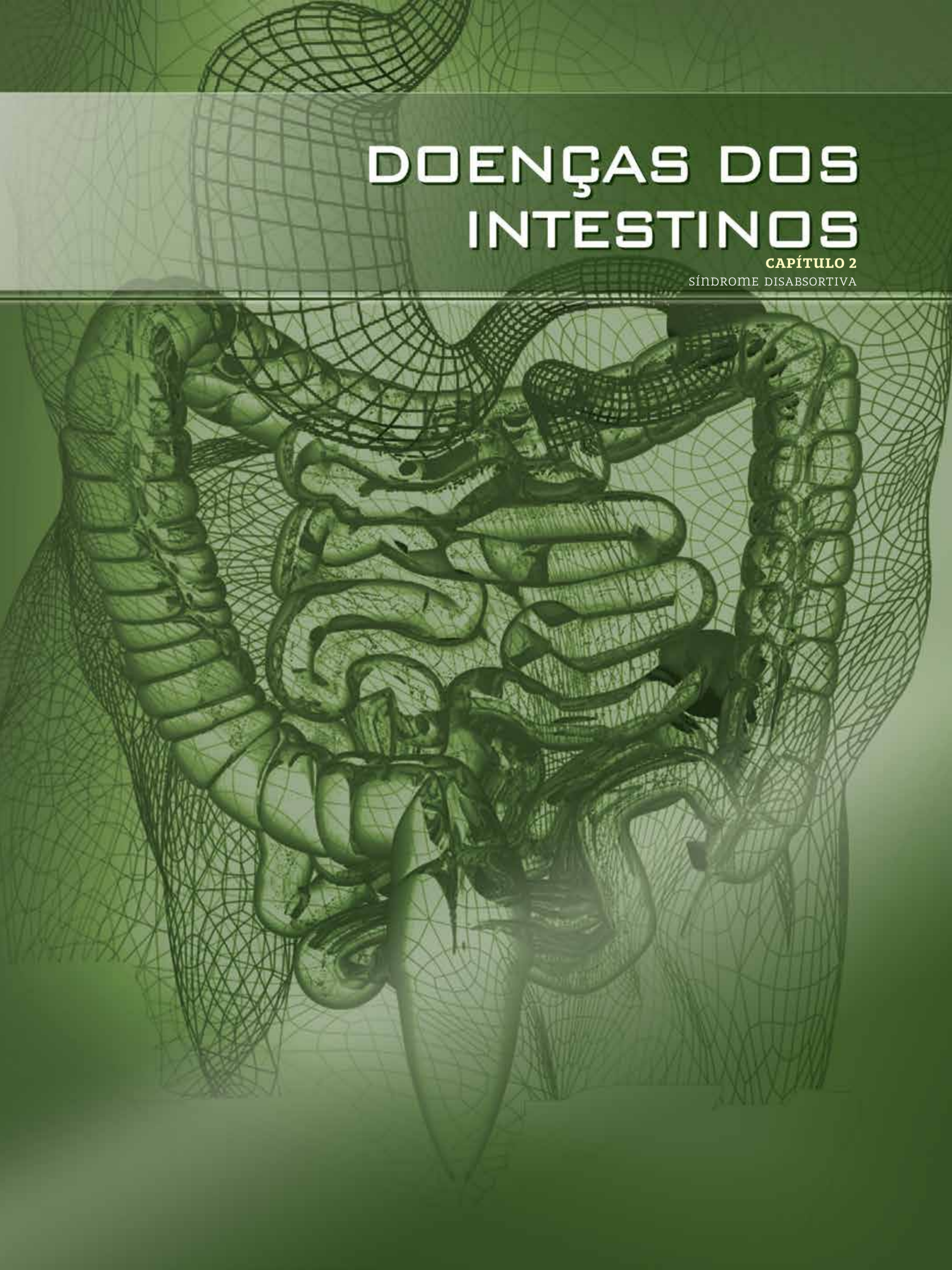
A *síndrome do intestino irritável* é um diagnóstico de exclusão, possuindo critérios clínicos bem definidos. Estes serão detalhados no capítulo 5. O tratamento deve ser especificamente planejado em função do diagnóstico etiológico. Alguns pacientes sem diagnóstico específico e sem sinais de diarreia invasiva podem ser tratados com antidiarreicos convencionais (ex.: loperamida).

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Brunickardi, FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
8. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
9. Barr W et al. *Acute diarrhea*. *Am Fam Physician*. 2014 Feb 1;89(3):180–9.
10. DuPont HL. *Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults*. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1532–40.
11. Buchholz U et al. *German outbreak of Escherichia coli O104:H4 associated with sprouts*. *N Engl J Med*. 2011 Nov 10;365(19):1763–70.
12. Li Z et al. *Treatment of chronic diarrhea*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;26(5):677–87.
13. Money ME et al. *Review: management of postprandial diarrhea syndrome*. *Am J Med*. 2012 Jun;125(6):538–44.
14. Schiller LR. *Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhoea*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;26(5):551–62.

DOENÇAS DOS INTESTINOS

CAPÍTULO 2
SÍNDROME DISABSORTIVA



SÍNDROME DISABSORTIVA

(DOENÇA CELÍACA ENTRE OUTRAS)

Agua, eletrólitos, carboidratos, lipídios, proteínas e vitaminas e demais oligoelementos são substâncias que devem compor a dieta normal do ser humano, já que são fundamentais para os processos metabólicos que mantêm a vida. Entretanto, para que possam ser utilizadas, estas substâncias têm que vencer duas etapas importantes dentro do trato gastrointestinal: a digestão e a absorção intestinal.

Muitas dessas substâncias estão presentes na dieta numa forma “bruta” e necessitam de uma “transformação” (digestão) dentro do tubo digestivo, para que finalmente possam ser absorvidas. Assim, ao interferir nos processos de digestão/absorção, diversas entidades nosológicas conseguem criar um estado mórbido, no qual o organismo não consegue aproveitar nutrientes ingeridos na dieta, eliminando-os nas fezes, num quadro conhecido como síndrome disabsortiva ou de má absorção.

Antes de discutirmos a síndrome de má absorção propriamente dita, vamos fazer um pequeno resumo das fases digestivas e absorptivas dos principais nutrientes dietéticos:

1- ABSORÇÃO DAS PROTEÍNAS

As proteínas da dieta, sob a forma de polipeptídeos, têm sua digestão iniciada no estômago pela ação da **pepsina** e finalizada no duodeno por ação da **tripsina** e **quimotripsina**. Estas enzimas digerem as proteínas (proteólise) em tripeptídeos, dipeptídeos e aminoácidos, que então são absorvidos pela mucosa intestinal. O pepsinogênio é secretado pelas células principais das glândulas oxínticas da mucosa gástrica e convertido em pepsina por ação do pH ácido. O tripsinogênio é liberado no duodeno pelo suco pancreático e, para ser convertido em tripsina, precisa sofrer ação de uma enzima presente na borda em escova dos enterócitos duodenais, a **enteroquinase**. A tripsina se encarrega de converter o quimotripsinogênio e o próprio tripsinogênio em quimotripsina e mais tripsina. Os tripeptídeos, dipeptídeos e aminoácidos penetram no enterócito através de carreadores próprios. Os aminoácidos são classificados em grupos: aminoácidos ácidos, básicos (cistina) e neutros (triptofano); e para cada grupo existe um carreador específico, responsável pelo seu transporte através do enterócito.

A má absorção proteica não é um achado predominante nas síndromes disabsortivas, embora possa contribuir para a hipoalbuminemia encontrada em alguns pacientes... Certas condições hereditárias se caracterizam pela deficiência de carreadores específicos de aminoácidos, determinando, além da incapacidade de absorção intestinal, incapacidade concomitante de reabsorção renal de um grupo de aminoácidos. A *cistinúria* representa má absorção específica dos

aminoácidos básicos (cistina), provocando nefrolitíase; e a *doença de Hartnup*, dos aminoácidos neutros (triptofano), provocando um quadro clínico semelhante à pelagra. A rara deficiência de enteroquinase cursa com diarreia, déficit de crescimento e hipoalbuminemia.

2- ABSORÇÃO DOS CARBOIDRATOS

Sob ação da **amilase** (salivar e pancreática), os carboidratos complexos (polissacarídeos), representados pelo amido (amilose, amilopectina), são metabolizados em oligossacarídeos e, finalmente, em dissacarídeos (maltose, lactose e sacarose). Os dissacarídeos, apesar de serem moléculas pequenas (união de apenas dois monossacarídeos), não conseguem ser absorvidos pela mucosa do trato gastrointestinal, a não ser que sejam clivados em glicose, frutose e galactose (monossacarídeos) pelas **dissacaridases**, enzimas presentes na borda em escova (microvilos) do intestino delgado. A deficiência primária ou secundária das dissacaridases, exemplificada pela *deficiência de lactase*, é o principal mecanismo da má absorção de carboidratos, como na intolerância à lactose, o carboidrato do leite e derivados. Os carboidratos dissacarídicos não absorvidos no delgado ganham o cólon, onde sofrem fermentação bacteriana transformando-se em ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato, butirato), formando também CO₂, metano e hidrogênio (H₂). Por isso, a má absorção de carboidratos determina fezes ácidas (pH < 5,5), distensão abdominal e flatulência.

Os ácidos graxos de cadeia curta são prontamente absorvidos pela mucosa colônica, um mecanismo de “aproveitamento” dos carboidratos não absorvidos no delgado. O butirato é o principal nutriente para os enterócitos colônicos.

3- ABSORÇÃO DAS GORDURAS

As gorduras dietéticas geralmente estão sob a forma de triglicerídeos e precisam sofrer um processo complexo de digestão e absorção, uma vez que são macromoléculas não hidrossolúveis.

O primeiro passo é a **emulsificação** dos triglicerídeos, ou seja, arranjá-los em microgotículas dispersas no meio aquoso, facilitando o contato com as enzimas digestivas. Este processo é conseguido pela mastigação e pelo trabalho da musculatura gástrica.

O segundo passo é a digestão dos triglicerídeos (**lipólise**) em ácidos graxos e monoglicerídeos, pela ação da **lipase** (três tipos: lipase lingual, lipase gástrica e lipase pancreática). A lipase lingual é importante no recém-nascido... No adulto, a lipase gástrica se encarrega de digerir 20-30% dos triglicerídeos, o restante sendo

feito pela lipase pancreática, que só funciona bem no meio alcalino ($\text{pH} > 7,0$), típico do lúmen duodenal. A **colipase** auxilia a lipase pancreática, ao permitir o contato desta última com as microgotículas. A digestão dos lipídios é regulada hormonalmente: a entrada de gordura no duodeno estimula a liberação de **secretina** pela mucosa duodenal, um hormônio que estimula a secreção pancreática. Um prejuízo da lipólise, como acontece na pancreatite crônica avançada (insuficiência pancreática exócrina) e no gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison, onde a redução do pH duodenal impede a ativação das enzimas pancreáticas), provoca esteatorreia à custa de triglicerídeos.

O terceiro passo é a formação das micelas, microagregados hidrossolúveis compostos por ácidos biliares, fosfolipídios, colesterol, ácidos graxos e monoglicerídios. Esta é a única forma dos ácidos graxos e dos monoglicerídios (ambos não hidrossolúveis) alcançarem os microvilos dos enterócitos para serem absorvidos. Os ácidos biliares são centrais na composição micelar, por serem moléculas anfipáticas (uma extremidade hidrossolúvel e a outra lipossolúvel). A entrada de gordura no duodeno também estimula a liberação de **colecistocinina** por sua mucosa, um hormônio capaz de promover a contração da vesícula biliar e expulsão da bile. Sem os ácidos biliares, as micelas não são formadas, e o paciente desenvolve má absorção de lipídios, provocando esteatorreia à custa de ácidos graxos e diarreia secretória, por efeito direto dos ácidos graxos na mucosa colônica, após serem hidroxilados pela flora bacteriana.

A circulação êntero-hepática de ácidos biliares é fundamental para a preservação de concentrações adequadas destas substâncias no lúmen duodenal. Os ácidos biliares são reabsorvidos no íleo distal e devolvidos ao fígado pelo sistema porta. A pequena quantidade perdida nas fezes é resintetizada pelo fígado, a partir do colesterol. Doenças que lesam gravemente o íleo terminal (ex.: doença de Crohn) acabam levando a uma deficiência de ácidos biliares na bile, provocando esteatorreia à custa de ácidos graxos. Outras condições também podem determinar distúrbios da circulação

êntero-hepática como uma falha na síntese de sais biliares (ex.: cirrose biliar primária) e a desconjugação dos sais biliares pelas bactérias intestinais (ex.: supercrescimento bacteriano)...

O quarto passo é pós-absortivo e inclui (1) a reesterificação dos ácidos graxos em triglicerídeos no retículo endoplasmático dos enterócitos e (2) a formação dos *quilomícrons*, microagregados contendo a betalipoproteína, fosfolipídios, ésteres de colesterol e uma grande quantidade de triglicerídeos. Uma desordem genética, a *abetalipoproteinemia* provoca intensa esteatorreia pela incapacidade de formação dos quilomícrons. Uma vez formados, os quilomícrons ganham a corrente linfática da mucosa intestinal, para depois alcançar a corrente sanguínea. Desordens do tipo *linfangiectasia intestinal* impedem este processo, causando esteatorreia.

Este processo todo (de 4 fases) é necessário para a digestão/absorção dos triglicerídeos de cadeia longa (cujos ácidos graxos têm mais de 12 carbonos). Os **triglicerídeos de cadeia média** (com ácidos graxos contendo 8-12 carbonos), ricos no óleo de coco, sofrem um processo diferente de digestão/absorção: são absorvidos pelos enterócitos e sofrem hidrólise em ácidos graxos de cadeia média, que ganham diretamente a corrente sanguínea da circulação portal (não há necessidade de formação de quilomícrons).

4- ABSORÇÃO DAS VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS

As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) também são absorvidas após formação de micelas com os ácidos biliares e levadas para a linfa juntamente com os quilomícrons. Isso justifica a associação clínica de algumas hipovitaminoses com condições de esteatorreia (ver adiante).

5 - SÍTIOS DE ABSORÇÃO E READAPTAÇÃO INTESTINAL

Cada tipo de nutriente tem um local principal no trato gastrointestinal para sua absorção, apesar de a maioria deles ter o potencial de ser absorvido





em vários locais diferentes (estude o quadro a seguir). Assim, quando porções do intestino são lesadas ou ressecadas, as remanescentes tendem a se adaptar de forma eficaz, garantindo a continuidade da absorção. Existem duas exceções a esta regra – a **cobalamina** (vit. B12) e os **ácidos biliares**: se a porção distal do íleo for lesada ou retirada, o indivíduo não consegue mais absorver tais substâncias, desenvolvendo anemia megaloblástica por carência de B12 e esteatorreia pela deficiência de ácidos biliares.

NUTRIENTE	PRINCIPAL SÍTIO DE ABSORÇÃO
Gorduras	Delgado proximal
Proteínas	Delgado médio
Carboidratos	Delgado proximal e médio
Ferro	Delgado proximal
Cálcio	Delgado proximal
Ácido fólico	Delgado proximal e médio
Cobalamina (B12)	Íleo distal
Sais biliares	Íleo distal
Água e eletrólitos	Delgado e cólon (especialmente no ceco)

Agora que já lembramos os principais processos digestivos e absorptivos, podemos voltar ao conceito de *Síndrome Disabsortiva*: “É o conjunto de sinais e sintomas que resultam da incapacidade do trato gastrointestinal em utilizar os nutrientes da dieta (proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas e oligoelementos), seja por distúrbios nos processos de digestão (como no caso de uma insuficiência exócrina do pâncreas), seja por distúrbios nos processos de absorção (como no caso das doenças que lesam diretamente a mucosa intestinal e na deficiência de ácidos biliares)”.

Quais são os sinais e sintomas que podem ser encontrados na Síndrome Disabsortiva totalmente manifesta?

As características das fezes diarreicas do indivíduo com síndrome disabsortiva se relacionam basicamente à presença de gordura em excesso (esteatorreia). De todos os grupos de

substâncias não absorvidas e, por isso, eliminadas em excesso nas fezes, o único que pode se revelar à inspeção é o das gorduras – o excesso de gorduras nas fezes as torna amareladas, fétidas, oleosas (brilhantes) e aderentes ao vaso sanitário. As *fezes esteatorreicas* costumam boiar no vaso por causa de seu alto conteúdo de gás.

Outro conceito importante: a maioria dos pacientes com síndrome disabsortiva não apresenta a síndrome clínica clássica descrita acima devido à utilização de mecanismos compensatórios. O principal exemplo é o da doença celíaca: a maioria desses pacientes é oligossintomática, apresentando-se apenas com episódios de dor abdominal difusa pós-prandial e deficiência específica de nutrientes (anemia ferropriva, doença óssea).

DIAGNÓSTICO

Como já dito, embora possa haver má absorção *seletiva* de nutrientes, o sinal mais característico da síndrome disabsortiva é a **esteatorreia**. Isso torna a sua comprovação a pedra angular do diagnóstico de má absorção.

O achado de esteatorreia é decisivo para o diagnóstico de síndrome de má absorção.

Antes de começarmos a montar o algoritmo, vamos conhecer com mais detalhes o nosso “arsenal diagnóstico”, ou seja, vamos entender melhor cada um dos testes que podem ser solicitados para investigação de um paciente com síndrome disabsortiva. Estes testes podem nos dar informações preciosas a respeito da presença de gordura em excesso nas fezes (Sudan, teste quantitativo), da viabilidade absorptiva da mucosa intestinal (D-xilose), da existência de insuficiência pancreática exócrina (teste da secretina), da existência de supercrescimento bacteriano ou deficiência de lactase (testes respiratórios).

As principais condições específicas que determinam síndrome disabsortiva serão descritas individualmente mais adiante.

1- TESTE QUANTITATIVO DE GORDURA FECAL

Na maior parte das vezes, as características das fezes esteatorreicas são tão marcantes que tornam sua comprovação laboratorial desnecessária – entretanto, para os casos de dúvida, a única maneira realmente fidedigna de se confirmar a esteatorreia é através da dosagem da quantidade de gordura presente nas fezes acumuladas em 72h, período no qual o paciente terá ingerido uma dieta rica em gorduras (100 gramas/dia). Em uso desta dieta, indivíduos normais excretam menos de 7 gramas de gordura/dia (> 7 gramas/dia = esteatorreia).

Infelizmente, este método **quantitativo** é, na prática, de difícil realização. Além disso, a comprovação de esteatorreia confirmaria apenas a existência da síndrome disabsortiva, sem estabelecer uma etiologia específica.

O teste quantitativo para a gordura fecal diagnóstica a esteatorreia e, dessa forma, confirma uma síndrome disabsortiva. Entretanto são necessários vários outros testes para se estabelecer uma causa específica.

Obs. 1: não devemos perder de vista que a ausência de gordura fecal não necessariamente exclui síndrome disabsortiva.

Obs. 2: não existe valor em se estabelecer a quantidade de gordura fecal, se o peso fecal diário não for superior a 200 g/d.

Obs. 3: é importante salientar também que os processos diarreicos em geral podem induzir, por si só, uma esteatorreia “secundária” leve (até 11 g/d).

2- TESTE QUALITATIVO DE GORDURA FECAL

O teste qualitativo nos informa apenas se existe ou não um excesso grosseiro de gordura nas fezes, através de exame microscópico corado pelo **Sudan III**, sem determinar sua quantidade. Muitos o consideram válido como exame inicial de *screening* em casos suspeitos de esteatorreia. Sua positividade justificaria a realização do teste quantitativo, mais complexo e difícil de fazer...

O teste do Sudan III pode ser realizado de dois modos diferentes, utilizando duas lâminas de fezes:

1- Na primeira lâmina de fezes, o uso do corante Sudan seria precedido pela adição de 2 gotas de água e duas gotas de álcool etílico, técnica que permitiria a detecção de triglicerídeos (**FIGURA 1**).

2- Na segunda, o uso do corante Sudan seria precedido pela adição de algumas gotas de ácido acético, neste caso permitindo a detecção de ácidos graxos livres.

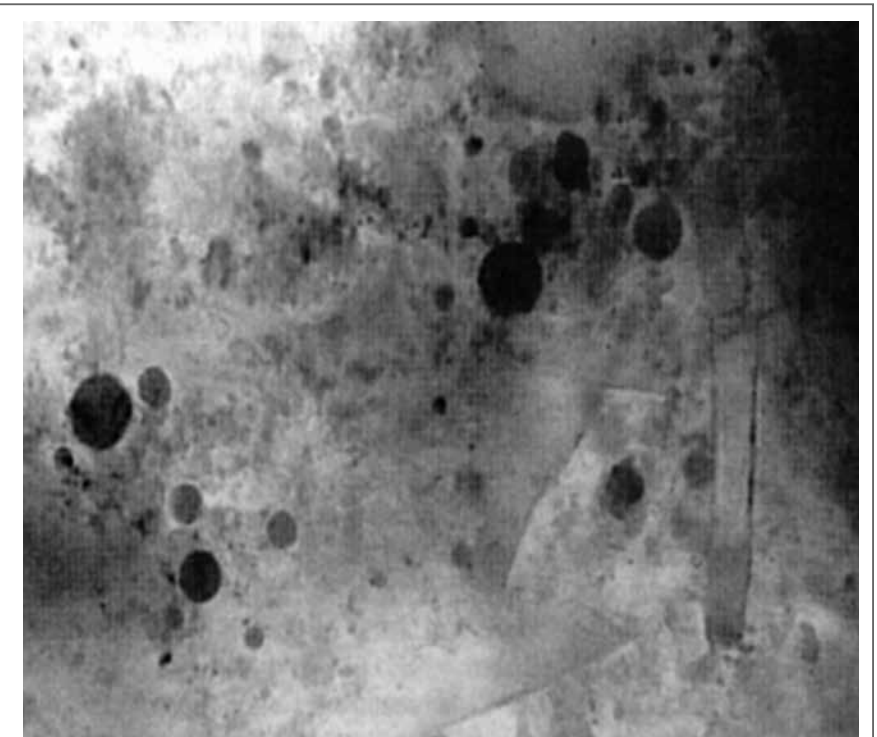


Fig. 1: Amostra fecal positiva, demonstrando os glóbulos de triglicerídeos não digeridos.

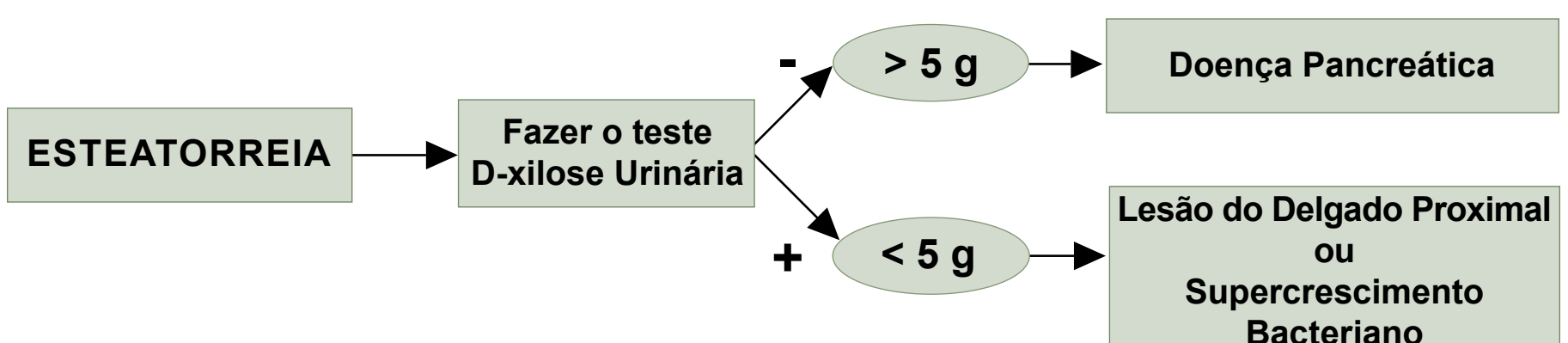
Assim, com essas duas amostras, a realização do Sudan III poderia nos dar não apenas informações sobre a presença de gordura fecal, mas também ajudaria na diferenciação entre causas digestivas e mal absorptivas de esteatorreia: a primeira etapa seria positiva na insuficiência pancreática exógena, já que são detectados triglicerídeos não digeridos, enquanto que a segunda etapa seria positiva nas doenças do intestino delgado e na deficiência de ácidos biliares (doença ileal, colestase), já que são detectados ácidos graxos livres.

O teste do Sudan é barato e de fácil e rápida realização. Existem 25% de falso-negativos, relacionados à esteatorreia leve (<10 g), e 15% de falso-positivos.

3- TESTE DA D-XILOSE URINÁRIA

O teste da excreção urinária de D-xilose distingue a má absorção causada por doenças do intestino delgado, da decorrente de insuficiência pancreática exócrina.

Em indivíduos normais, se 25 g D-xilose forem ingeridos, é esperado que pelo menos 5 g sejam



encontrados na urina após 5h. O teste da D-xilose se baseia no fato de os pacientes com lesão da mucosa do intestino proximal (local onde a xilose é absorvida) terem uma diminuição importante da absorção desta substância, que então passa a não ser detectável na urina (ou aparece em quantidades muito pequenas).

Como a D-xilose não precisa das enzimas pancreáticas para ser absorvida, a insuficiência pancreática exócrina não interfere com sua captação pelo intestino, justificando níveis urinários normais nos pacientes com síndrome de má absorção por doença pancreática.

Obs.: O supercrescimento bacteriano (uma causa clássica de síndrome disabsortiva) também reduz a absorção de xilose porque as bactérias catabolizam esta substância na luz intestinal.

Resultados falso-positivos podem ocorrer se a urina for colhida antes do prazo ideal, se o paciente for portador de insuficiência renal, ascite importante, retardo do esvaziamento gástrico e outros. Resultados falso-negativos podem ocorrer se a lesão intestinal for leve ou predominantemente baixa (íleo distal)...

4- TESTES DE INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

4.1- Testes Bioquímicos

Teste da bentiromida: a bentiromida é um peptídeo sintético ligado ao PABA (Ácido Para-Aminobenzoico), ligação esta facilmente desfeita pela enzima pancreática quimotripsina – o teste da bentiromida é um marcador de insuficiência pancreática, na medida em que avalia indiretamente a ação da quimotripsina. Após administração oral de bentiromida, a quimotripsina age e libera o PABA, que é então absorvido, conjugado no fígado e excretado na urina na forma de **arilaminas**. Se num período de 6h após a administração oral de 500 mg de bentiromida, a excreção acumulada de arilaminas for inferior a 50% da quantidade ingerida, num paciente com síndrome disabsortiva, diagnostica-se insuficiência pancreática exócrina. “Num paciente com diarreia ou esteatorreia (ou ambos), uma resposta normal ao teste de bentiromida virtualmente exclui doença pancreática como causa da síndrome”.

Teste do pancreolauril: após a ingestão do dilaurato de fluorosceína, se o pâncreas exócrino estiver funcionando, haverá liberação luminal, absorção e excreção urinária de fluorosceína, que deve ser colhida durante três dias. O valor preditivo negativo também é muito alto...

Quimotripsina fecal e elastase fecal: a redução da excreção fecal de quimotripsina (exame muito utilizado no passado na triagem da insuficiência pancreática) revelou ter baixa sensibilidade, só ficando alterado nos estados mais avançados da doença. Foi então substituído pela dosagem da elastase fecal, com acurácia em torno de 95%.

4.2- Teste da Secretina

No teste da secretina, um cateter posicionado no duodeno (próximo à saída do canal pancreático), possibilitando a coleta direta das secreções pancreáticas e dosagem de amilase, lipase, tripsina e bicarbonato. Antes da coleta ser feita, o pâncreas é estimulado por uma injeção de secretina e/ou colecistoquinina.

1- A injeção de secretina estimula a liberação de bicarbonato.

2- A injeção de colecistoquinina (pancreozimina) estimula a liberação de tripsina, amilase e lipase.

Este teste, por ser direto, é o mais sensível para diagnosticar a insuficiência exócrina do pâncreas e, se o cateter tiver sido colocado no lugar certo, os resultados falso-positivos virtualmente não existem. Infelizmente, é um teste caro, e de difícil realização.

5- TESTE DE SCHILLING (B12)

O teste de Schilling visa basicamente determinar se há ou não má absorção intestinal de B12 e, quando realizado em algumas etapas, nos indica também a origem desta má absorção. Trata-se de um exame complexo e pouco disponível na prática, que hoje em dia deixou de ser preconizado como rotina... No entanto, vale a pena conhecer sua descrição, pois, historicamente, foi através dele que se pode compreender a fisiologia da absorção intestinal de vitamina B12...

Administra-se 1,0 micrograma de cianocobalamina marcada com cobalto radioativo por via oral, ao mesmo tempo em que se faz 1.000 microgramas de cianocobalamina não marcada intramuscular. Se após a administração de B12 marcada oral esta for identificada na urina, é sinal de que foi absorvida normalmente, e o indivíduo deve ter outra causa para a deficiência desta vitamina que não a má absorção... Caso não se detecte B12 marcada na urina após sua administração oral, chega-se à conclusão de que existe algum distúrbio intestinal alterando a absorção desta vitamina. “Se a excreção urinária de radioatividade (após 24h) for inferior a 8% da radioatividade administrada, há má absorção intestinal de B12”.

Mas então qual é a utilidade da B12 não marcada IM?

Como o teste de Schilling é utilizado em indivíduos com reservas baixas de B12, se fosse administrado somente a B12 marcada oral, esta poderia ser incorporada para suprir as próprias deficiências corpóreas, não sendo excretada na urina e dando a impressão falsa de não ter sido absorvida... Assim, a B12 não marcada IM serve para reabastecer os reservatórios corpóreos, possibilitando que a forma marcada oral, caso absorvida, seja excretada normalmente na urina.

Fases do Teste de Schilling

Existem 5 causas básicas de má absorção intestinal de vitamina B12:

- 1- hipocloridria;
- 2- ausência de fator intrínseco (anemia perniciososa);
- 3- deficiência exócrina do pâncreas;
- 4- supercrescimento bacteriano;
- 5- lesão ileal.

Depois de confirmada a existência da má absorção, deve-se inicialmente administrar B12 marcada ligada a fator intrínseco. Se após isso a B12 marcada for detectada na urina, diagnostica-se **anemia perniciososa**. Se, mesmo com a administração de fator intrínseco, a B12 marcada continua não aparecendo na urina, o problema não deve ser a carência deste fator. Deve-se então realizar um outro teste: administra-se B12 marcada oral, junto com extrato pancreático. Se a B12 marcada for detectada na urina, diagnostica-se **insuficiência pancreática exócrina**, mas, caso ela ainda não consiga ser detectada, não se trata nem de anemia perniciososa nem de insuficiência pancreática...

Neste ponto, devemos suspeitar de **supercrescimento bacteriano** e iniciar tratamento empírico com metronidazol (250 mg de 8/8h) + cefalexina (250 mg de 6/6h), e o teste com B12 oral marcada deve ser repetido depois de 4 dias de antibioticoterapia. Caso a má absorção de B12 ainda persista, deve-se finalmente suspeitar de **lesão ileal**, como ocorre na doença de Crohn, linfoma ou ressecção ileal.

Duas condições devem ser suspeitadas caso o teste de Schilling seja normal:

- 1- **deficiência de B12 na dieta.**
- 2- **incapacidade de aproveitamento da B12 dos alimentos, pela diminuição da secreção de ácido gástrico (acloridria).** A anamnese evidencia a primeira, enquanto que um teste de absorção de B12 marcada ligada a proteínas detecta a segunda.

Resumo das etapas do teste de Schilling:

- 1^a- cobalamina livre
- 2^a- cobalamina livre + FI
- 3^a- cobalamina livre + extrato pancreático
- 4^a- cobalamina livre + antibioticoterapia

6- TESTES DE EXALAÇÃO (RESPIRATÓRIOS)

6.1- Teste de exalação de Xilose Marcada (C¹⁴-xilose):

Supercrescimento Bacteriano

É um teste bastante sensível e específico para o diagnóstico de supercrescimento bacteriano intestinal e baseia-se no fato de que os Gram-negativos entéricos são capazes de catabolizar a xilose, liberando CO₂. Após a administração oral de xilose marcada, a quantidade de CO₂ radioativo exalado pela respiração é medida aos 30 e 60 minutos. Um aumento do CO₂ radioativo diagnostica o supercrescimento bacteriano com acurácia em torno de 90%.

6.2- Teste de exalação do Hidrogênio (H₂):

Supercrescimento Bacteriano Intolerância à Lactose

Supercrescimento bacteriano (Teste da Lactulose): os Gram-negativos entéricos fermentam carboidratos não metabolizados pelo homem, como a lactulose, produzindo hidrogênio (H₂), que pode ser medido no teste respiratório. Após ingestão oral de lactulose, o H₂ exalado é medido. Um valor acima de 20 ppm é considerado positivo. É fundamental que antes do teste o paciente não tenha fumado nas últimas 2h e tenha feito lavagem bucal com antissépticos (para exterminar a flora oral).

Intolerância à Lactose (Teste da Lactose): a lactose é um dissacarídeo e, como tal, não consegue ser diretamente absorvida pela mucosa intestinal. Como já descrito, a absorção final dos carboidratos necessita da ação de dissacaridases, como a *lactase*. Quando há lesão do epitélio intestinal (com perda da atividade das dissacaridases), a lactose fica “perdida” no delgado, sendo eliminada através de uma diarreia osmótica. O teste de exalação de H₂ após ingestão de lactose é utilizado para determinar a possível deficiência de lactase e se baseia no fato de que a lactose, quando não absorvida, fica sujeita à ação das bactérias intestinais, liberando H₂ no ar exalado... É realizado da seguinte forma: administra-se 25 g de lactose oral e mede-se o H₂ do ar exalado. Se houver aumento em relação aos níveis de H₂ respiratórios prévios, diagnostica-se intolerância à lactose.



Fig. 2A: Diverticulose do delgado.



Fig. 2B: Lesão difusa na doença de Crohn.



Fig. 2C: Calcificações pancreáticas (pancreatite crônica).

7- CULTURA DO DELGADO

O exame “padrão-ouro” para o diagnóstico do supercrescimento bacteriano é a cultura quantitativa do fluido aspirado do delgado. O intestino é cateterizado após jejum noturno (endoscopia ou sonda radiopaca) e, com medidas que garantam a esterilidade do processo, uma amostra é colhida e rapidamente levada ao laboratório.

Em indivíduos normais, as culturas quantitativas raramente ultrapassam 10^4 UFC/ml no jejuno, ou 10^7 UFC/ml no íleo. *Contagens superiores a 10^5 UFC/ml no aspirado jejunal já denotam hiperproliferação bacteriana*, embora esta condição, corriqueiramente, determine contagens de 10^6 a 10^9 UFC/ml. Resultados falso-negativos podem ocorrer quando o crescimento bacteriano se instala de forma localizada no intestino...

8- ESTUDOS RADIOLÓGICOS

O exame baritado chamado “**trânsito de delgado**” é realizado com radiografias obtidas após ingestão do sulfato de bário. Um exame semelhante e de maior acurácia é a **enteróclise**, em que o trânsito do delgado é feito após administração do bário por uma sonda introduzida na porção distal do duodeno. Atualmente também é possível realizar o trânsito de delgado por meio de TC com contraste oral e venoso, ou mesmo RM, métodos conhecidos como **entero-TC** e **entero-RM**, respectivamente.

As informações úteis que os exames de imagem podem fornecer em relação à investigação de um paciente com síndrome de má absorção são:

- 1- detecção de calcificações pancreáticas (evidenciando pancreatite crônica);
- 2- achado de condições predisponentes para supercrescimento bacteriano, como diverticulose do delgado, alça cega cirúrgica (alça de delgado que não recebe o trânsito intestinal) ou semioclusão intestinal;
- 3- detecção de lesões da mucosa (muitas vezes mostrando um caráter salteado característico de doença de Crohn).

Obs.: na investigação de um paciente com diarreia crônica, a presença de **floculação do bário**, em estudo contrastado do delgado, é bastante sugestiva de síndrome disabsortiva.

Outro estudo de imagem que pode ser usado é a Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE), que pode fornecer indícios de pancreatite crônica ao demonstrar irregularidades no ducto pancreático principal (Wirsung).

9- ENDOSCOPIA E BIÓPSIA DO DELGADO

A biópsia do delgado é, por motivos óbvios, fundamental para o diagnóstico de muitas das

condições intestinais que cursam com síndrome disabsortiva. Embora para algumas destas condições os achados histopatológicos sejam patognomônicos (e, portanto, diagnósticos), para a maioria delas eles costumam ser apenas sugestivos (ou mesmo compatíveis), assumindo um importante papel sim, mas na montagem de um algoritmo diagnóstico. Como nem todas as doenças entéricas têm um padrão de acometimento difuso e homogêneo como a doença de Whipple, a doença celíaca ou mesmo a abetalipoproteinemia, devemos ficar bastante atentos para a interpretação do material histopatológico.

O intestino delgado é composto pelo duodeno, jejuno e íleo! Diversas enteropatias disabsortivas, como a doença celíaca, acometem predominantemente o duodeno, afetando o jejuno e o íleo, em combinações variáveis (duodenojejunitis na doença celíaca; jejunoileíte ou ileíte na doença de Crohn). Assim, a maneira mais simples e disponível para se obter a biópsia do delgado é através da **endoscopia digestiva alta**. Por este exame, o endoscopista faz uma inspeção na porção distal do duodeno, que pode apresentar ulcerações (linfoma), aspecto em pedra de calçamento (doença de Crohn) ou atrofia (doença celíaca). A atrofia pode ser revelada pela **romoendoscopia**, injetando-se o corante Índigo-carmim no lúmen intestinal. **Rotineiramente, são obtidas 4 biópsias a fórceps em locais diferentes após a ampola de Vater (duodeno distal).**

A **ileocolonosopia** com biópsia colônica e do íleo terminal é o melhor exame para o diagnóstico da doença de Crohn (capítulo 3)!

Com a combinação da endoscopia digestiva alta (gastroduodenoscopia) e a ileocolonosopia, a maioria das doenças que comprometem a mucosa intestinal pode ser diagnosticada com biópsia.



Fig. 3A



Fig. 3B

A biópsia de delgado também pode ser obtida utilizando-se uma cápsula perioral, conhecida

como cápsula de Watson ou Crosby-Kugler, que é acoplada a uma sonda ou pinça durante o processo de endoscopia digestiva alta (**FIGURA 3A**). Já dispomos também da cápsula endoscópica *wireless* (**FIGURA 3B**), que pode ajudar no diagnóstico diferencial das doenças que comprometem o intestino delgado. Neste último exame, o paciente deglute uma cápsula descartável que possui um *chip* com capacidade de transmitir imagens coloridas a um receptor externo...

Condições em que a biópsia é sempre anormal diagnóstica (lesões difusas e específicas)	
Doença de Whipple	
Síndrome de imunodeficiência	
Abetalipoproteinemia	
Condições em que a biópsia é diagnóstica, mas as lesões (específicas) são focais e esparsas (podendo não aparecer no material biopsiado)	
Linfoma	Giardíase
Doença de Crohn	Linfangiectasia Intestinal
Amiloidose	Coccidioidose
Capilaríase	Mastocitose
Criptosporidíase	Estrongiloidíase
Enterite eosinofílica	
Condições em que a biópsia é frequentemente anormal, mas não diagnóstica (lesões difusas inespecíficas)	
Supercrescimento bacteriano	Desnutrição
Doença celíaca	Enterite actínica
Deficiência de B12	Espru tropical
Enterite por drogas	Síndrome de Zollinger-Ellison
Deficiência de folato	Espru não classificado
Gastroenterite infecciosa	
Condições em que a biópsia é invariavelmente normal	
Deficiência de dissacaridase	
Doenças pancreáticas	
Retocolite ulcerativa (doença restrita ao cólon)	
Doenças hepáticas	
Doenças intestinais funcionais	

INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME DISABSORTIVA

É fácil suspeitar de síndrome disabsortiva no paciente com emagrecimento pronunciado (apesar do apetite mantido) e franca esteatorreia (fezes oleosas, mal cheirosas e que grudam no vaso). Para este paciente, muitos autores consideram desnecessária a dosagem de gordura fecal... Nos casos oligossintomáticos, que se manifestam apenas com distensão abdominal, diarreia crônica e deficiências específicas de nutrientes (anemia ferropriva inexplicada, deficiência de B12), a pesquisa da gordura fecal está indicada, fazendo-se a triagem com o Sudam III e procedendo-se à pesquisa quantitativa nos casos positivos.

Testes parasitológicos sempre devem ser solicitados em nosso meio. Coletam-se pelo menos 3 amostras de EPF em dias consecutivos, podendo-se acrescentar a pesquisa fecal de antígenos de *Giardia* e Ameba. Um painel completo de exames de sangue também deve ser solicitado, com dosagem de hemograma, hepatograma, lipidograma, função renal, bioquímica sérica, cinética de ferro e vitaminas (incluindo B12 e vit. D). A *hipocolesterolemia* pode acompanhar a má absorção de gorduras, e a *hipoalbuminemia* grave (< 2,5 g/dl) acompanha a enteropatia perdedora de proteínas (ex.: estrongiloidíase, linfangiectasia, linfoma).

Os exames complementares específicos para pesquisar a etiologia da síndrome disabsortiva devem ser selecionados de forma individualizada, de acordo com os dados clínicos (anamnese + exame físico)!!! Logo, não existe um único algoritmo investigativo que sirva para todos os pacientes (nós é que devemos “montar”, da forma mais racional possível, o algoritmo diagnóstico de cada paciente)... Na anamnese dirigida devem ser avaliados: história de cirurgia (gastrectomia, ressecção intestinal, reconstruções em alça cega), dor abdominal recorrente (pancreatite crônica, doença de Crohn), alcoolismo prolongado (pancreatite crônica), síndrome colestática, radioterapia prévia (enterite actínica), história familiar positiva (doença celíaca, doença de Crohn), história de diarreia crônica com sangue, pus e muco (doença de Crohn, neoplasia), presença de fatores de risco para HIV (parasitoses oportunistas, enteropatia induzida pelo HIV).

Por exemplo: o primeiro exame indicado pode ser a ileocolonoscopia, se os dados forem sugestivos de doença de Crohn; ou a endoscopia digestiva alta com biópsia de delgado, se a suspeita principal recair sobre a doença celíaca ou a doença de Whipple... Ou ainda, o primeiro exame pode ser a USG ou a TC contrastada de abdome, se os dados sugerirem pancreatite crônica (o diagnóstico de insuficiência exócrina do pâncreas posteriormente poderá ser confirmado por meio do teste da secretina)...

Nos casos em que a etiologia da síndrome disabsortiva permanece obscura após essa etapa “racional” inicial, pode-se recorrer de forma genérica a exames de imagem como a **êntero-RM** (opções: *êntero-TC* ou mesmo o tradicional *trânsito de delgado*) e as **endoscopias com biópsia** (endoscopia digestiva alta com biópsias do duodeno distal e ileocolonoscopia com biópsias do íleo terminal), caso estas últimas ainda não tenham sido obtidas... Por exemplo: o encontro de múltiplos divertículos de delgado no estudo radiológico aponta para o diagnóstico de *supercrescimento bacteriano*, que poderá ser posteriormente confirmado através de testes respiratórios (teste da xilose marcada com C¹⁴ ou teste da lactulose) ou mesmo pela cultura quantitativa do aspirado duodenal...

Os demais testes que descrevemos neste capítulo e que não foram citados até agora não costumam ser feitos de rotina, pois não são necessários na maioria dos pacientes. Não obstante, em casos selecionados (de acordo com a história clínica e os resultados dos exames que já tiverem sido feitos), pode-se optar por testes como a D-xilose urinária e até mesmo o clássico teste de Schilling...

Nas próximas páginas serão descritas, individualmente, as principais condições que determinam a síndrome de má absorção intestinal.

1- DIGESTÃO INADEQUADA

1.1- Insuficiência Pancreática Exócrina

O sintoma mais frequente da pancreatite crônica é a dor abdominal recorrente. A síndrome disabsortiva com diarreia crônica e esteatorreia só ocorre na fase mais avançada, quando há menos de 5% de função exócrina do pâncreas... Na insuficiência pancreática exócrina *é frequente a excreção de mais de 50 g de gordura/dia!!!* A causa da má absorção está na incapacidade de realizar a lipólise dos triglicerídeos da dieta, que não conseguem ser absorvidos em sua forma “bruta” pelos enterócitos. A esteatorreia de origem pancreática traduz uma secreção de lipase inferior a 10% do normal... Em adultos, a principal etiologia é a **pancreatite crônica alcoólica**. Em crianças e adolescentes, a principal etiologia é a **fibrose cística**.

A esteatorreia causada por doença pancreática deve ser tratada com a administração oral de **extratos pancreáticos ricos em lipase**.

1.2- Estados Pós-Gastrectomia

A patogênese da má absorção observada em pacientes que foram submetidos a cirurgias para doença ulcerosa, como vagotomia troncular com piloroplastia e vagotomia troncular com antrectomia (Billroth I e II), é multifatorial:

1- Nos pacientes com Billroth II, os alimentos chegam ao jejuno antes das enzimas pancreáticas e sais biliares e, além disso, pode haver estase na alça cega (aférente), levando a supercrescimento bacteriano.

2- Perda da função de reservatório, antes exercida pelo estômago, o que acelera a entrada dos alimentos no delgado e diminui a produção das enzimas pancreáticas.

A esteatorreia pós-gastrectomia geralmente é leve (menos de 10 g de gordura/dia), mas ocasionalmente pode ser grave. Nos casos graves, o supercrescimento bacteriano costuma ser o responsável.

Uma vez que na reconstrução a Billroth II deixa de haver trânsito no duodeno, principal local de absorção de cálcio e ferro, podem surgir

problemas significativos relacionados à cálcio destes elementos, como doença óssea e anemia ferropriva.

1.3- Gastrinoma

São múltiplos os fatores que conduzem a uma síndrome de má absorção em um paciente com síndrome de Zollinger-Elisson, e os principais são:

- a) a volumosa hipersecreção gástrica inativa a lipase pancreática, causando insuficiência pancreática “secundária”;
- b) o ambiente ácido faz precipitar os sais biliares, impedindo a formação das micelas;
- c) o ambiente ácido pode determinar lesão da mucosa do delgado, o que compromete sua capacidade absorptiva em geral.

2- COLESTASE ACENTUADA (REDUÇÃO DOS ÁCIDOS BILIARES)

Estes pacientes estão caracteristicamente ictericos, com aumento acentuado da fosfatase alcalina e gama-GT e podem ou não apresentar dilatação das vias biliares nos exames de imagem (na colangite esclerosante, pode não ocorrer...). Muitos evoluem para cirrose biliar.

A síndrome disabsortiva com diarreia secretória crônica (“diarreia dos ácidos graxos”) pode ocorrer (de forma leve a moderada) em pacientes com obstrução biliar crônica. Predominam as deficiências de vitamina K (coagulopatia) e D (doença óssea).

A esteatorreia (geralmente leve), que pode acompanhar as hepatopatias agudas e crônicas, provavelmente se deve à diminuição da síntese e excreção de sais biliares conjugados, com conseqüente incapacidade para formação das micelas. Os hepatopatas que desenvolvem esteatorreia grave deverão ter a sua função pancreática examinada, pois têm, frequentemente, insuficiência pancreática exócrina associada, que responde bem ao tratamento com extratos pancreáticos.

3- SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO

Em condições normais, a colonização do delgado proximal é escassa, diferenciando-se da do cólon, tanto quantitativamente, quanto qualitativamente. Numa síndrome de estase, a flora do delgado proximal passa a se assemelhar a do cólon.

As causas mais comuns são:

- **Cirúrgicas**: Billroth II, anastomoses terminolaterais.

- **Anatômicas**: diverticulose do delgado, fístula jejunocólica, gastrocólica, estenose do delgado (todas condições comuns na doença de Crohn).

- **Funcionais:** enteropatia diabética, esclerodermia, pseudo-obstrução intestinal idiopática, enterite actínica.

A má absorção na síndrome de supercrescimento bacteriano é multifatorial e resulta principalmente de:

- 1- **Desconjugação dos ácidos biliares por germes anaeróbicos:** os ácidos biliares não conjugados não exercem o seu efeito micelar.
- 2- Queda do pH intraluminal com inativação da lipase.
- 3- Lesões dos enterócitos por toxinas secretadas pela flora excessiva.
- 4- Competição das bactérias pelos alimentos ingeridos, especialmente a vitamina B12.

A **má absorção de cobalamina (B12)**, que não pode ser corrigida pela administração de fator intrínseco, é um marco clínico do crescimento bacteriano significativo, e resulta da captação desta vitamina pelas próprias bactérias...

O diagnóstico de supercrescimento bacteriano tornou-se muito mais prático com o advento dos testes de exalação. Culturas têm se mostrado caras e de execução incômoda, não sendo muito empregadas na prática.

O tratamento deve ser feito com **antibioticoterapia**. O esquema de escolha consiste na associação de **cefalexina** e **metronidazol**. Como opções temos: **ciprofloxacina, norfloxacina, amoxicilina/clavulanato, rifamixina ou cefalexina + sulmetoxazol/trimetoprim**. Para que o esquema escolhido seja considerado eficaz, é preciso que a diarreia seja interrompida e a absorção de gorduras e cobalamina retomada por completo em até 7 dias. Na maioria dos pacientes, uma semana de tratamento é suficiente, enquanto para outros é necessário tratamento intermitente (1 semana a cada 4). Deve-se evitar o uso ininterrupto de antimicrobianos, a fim de evitar a seleção de germes resistentes... Se houver uma causa cirurgicamente reversível, esta deve ser tentada. A suplementação dietética de *triglicerídeos de cadeia média* (os quais não necessitam dos sais biliares para sua absorção) foi muito valorizada no passado, porém, hoje sabemos que ela não melhora o estado nutricional de forma significativa. Outras substâncias, como a cobalamina, vit. D e cálcio devem sempre ser repostas.

4- DOENÇA OU RESSECÇÃO DO ÍLEO DISTAL

A **causa mais clássica de ileíte com síndrome disabsortiva é a doença de Crohn**, embora o linfoma e a tuberculose sejam também causas reconhecidas! Quando o íleo distal está comprometido ou foi removido, além da perda direta de uma superfície importante de absorção, há prejuízo da circulação entero-hepática dos sais biliares (lembrar que os sais biliares só podem ser absorvidos no íleo distal). As consequências são a redução dos seus reservatórios corpóreos, re-

dução das concentrações biliares e incapacidade de formação de micelas intestinais.

Assim, a esteatorreia da doença/ressecção do íleo distal resulta basicamente de:

- 1- Perda do íleo como estrutura absorptiva.
- 2- Depleção das reservas de sais biliares (comprometendo a formação das micelas).
- 3- Proliferação bacteriana excessiva por perda (frequente) da válvula ileocecal.

Em geral, a diarreia da doença/ressecção do íleo distal pode ser controlada pelo uso de quelantes de sais biliares, como a *colestiramina* (2-4g VO, de 8/8h). Em casos refratários, deve-se diminuir o aporte de gorduras na dieta.

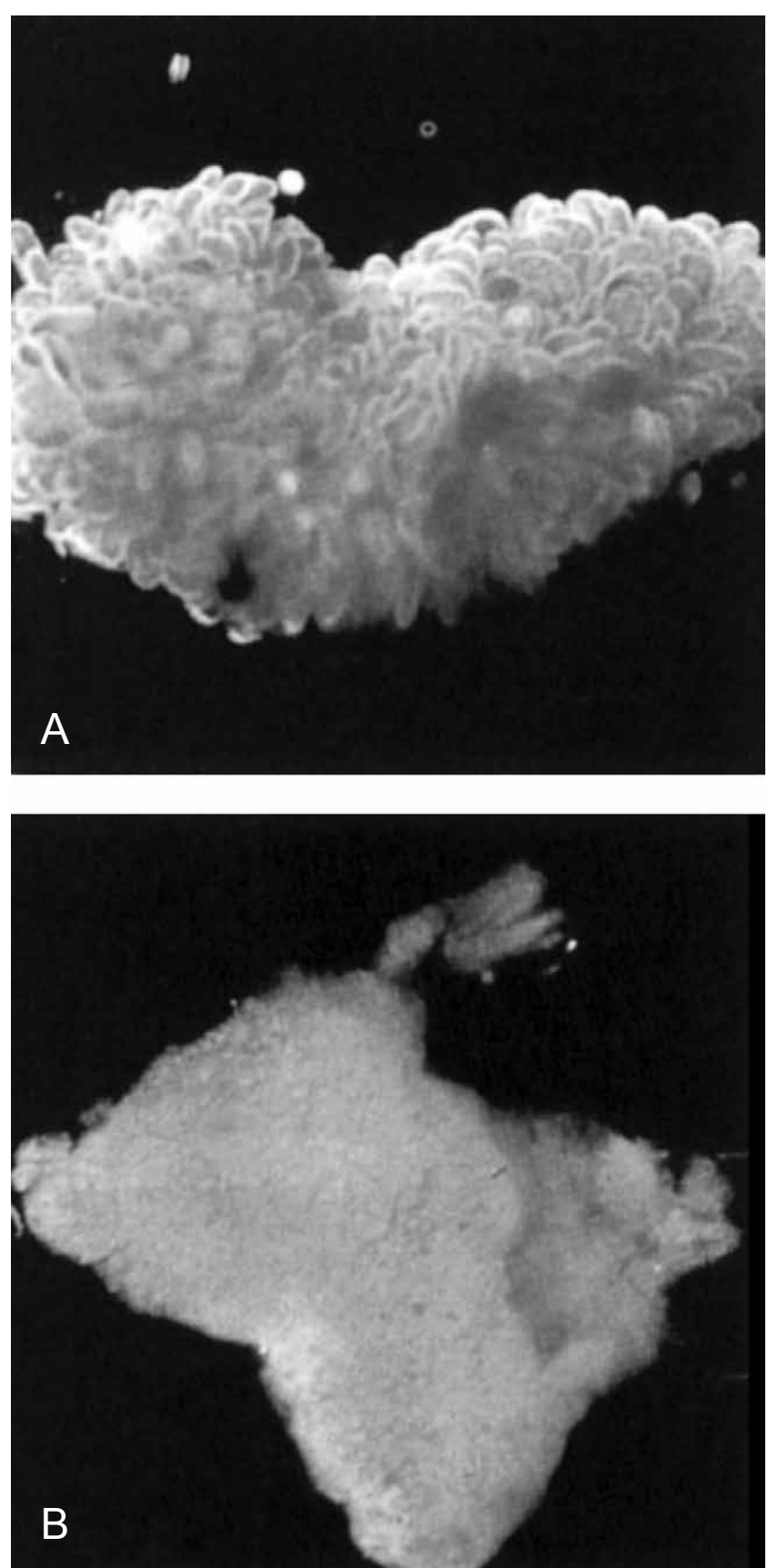


Fig. 4: Biópsias jejunais de um paciente normal (A) e celíaco (B), vistas com microscópio de dissecação imediatamente após a remoção da cápsula de Crosby – a mucosa normal (A) mostra padrão normal de vilosidades jejunais, enquanto a mucosa anormal (B) mostra achatamento completo (aspecto característico da enteropatia glúten-sensível).

5- ANORMALIDADE DA MUCOSA INTESTINAL

5.1- Deficiências de Dissacaridases

Das dissacaridases, a que mais comumente cursa com deficiência é a **lactase**. A deficiência de lactase pode ser primária ou secundária.

Deficiência primária: é mais comum em negros, ocorrendo, em graus variáveis, em 70%

dos negros americanos e em 20% dos brancos de origem caucasiana! **A deficiência de lactase (intolerância à lactose) é a causa mais comum de diarreia crônica no mundo!**

Deficiência secundária: qualquer doença que cause lesão dos enterócitos pode determinar deficiência secundária de lactase.

As pessoas com deficiência de lactase apresentam **intolerância ao leite**, com sensação de plenitude, cólicas abdominais, flatulência e diarreia (mas sem esteatorreia, se a deficiência for primária), já que a lactose deixa de ser transformada em glicose + galactose, permanecendo na luz intestinal, onde é fermentada pelas bactérias (produzindo gás) e onde age como substância osmótica (justificando diarreia). A deficiência de lactase pode não se manifestar antes da vida adulta, pois ocorre uma queda geneticamente determinada na expressão intestinal de lactase na medida em que o indivíduo envelhece. As fezes possuem pH < 5,5 e um *gap* osmolar alto (diarreia osmótica).

Embora o diagnóstico seja frequentemente sugerido pela anamnese (e com alto grau de acurácia), o **teste de exalação de lactose-H2** (já descrito) é a melhor maneira de se documentar a condição. Vale lembrar que a biópsia do intestino delgado é NORMAL na deficiência primária de lactase...

O tratamento deve ser feito com a abstinência de laticínios, ou com a ingestão de uma ou duas cápsulas de lactase, quando da ingestão daqueles e com a suplementação de cálcio sob a forma de carbonato de cálcio (já que a redução da ingestão de leite pode gerar deficiência de cálcio).

5.2- Doença Celíaca

Dada a sua enorme importância para a prática médica e para os concursos de residência, por motivos didáticos este assunto será abordado com maior destaque ao final deste capítulo.

5.3- Espru Tropical

O espru tropical é uma condição intestinal “infecciosa” que resulta em má absorção e ocorre nas regiões tropicais (Caribe, Índia etc.). A biópsia não revela amputação das vilosidades, mas sim alterações inespecíficas (encurtamento, espessamento) e infiltração da lâmina própria, idênticas à doença celíaca. A doença cursa com deficiência de folato e B12, com anemia megaloblástica. A patogênese é desconhecida, mas acredita-se que esteja relacionada ao supercrescimento de coliformes fecais (Gram-negativos entéricos). O tratamento é prolongado feito com antibióticos orais de amplo espectro e reposição vitamínica.

5.4- Giardíase e Strongiloidíase

São causas relativamente comuns de síndrome disabsortiva nos trópicos. Ambos são parasitas da mucosa duodenojejunal. Em pacientes poli-infestados, pode haver diarreia crônica e estea-

torreia. A strongiloidíase pode cursar com enteropatia perdedora de proteínas (hipoalbuminemia e anasarca). Estas parasitoses serão discutidas no módulo de Infectologia...

5.5- Doença De Whipple

É uma doença infecciosa multissistêmica causada pelo bacilo Gram-positivo *Tropheryma whipplei*, uma bactéria actinomiceta de proliferação bastante lenta, adquirida provavelmente do solo (não há relato de transmissão entre humanos). Na maioria dos casos esta bactéria infecta a mucosa do delgado e causa síndrome disabsortiva insidiosa, geralmente grave.

Os pacientes com doença de Whipple se apresentam com:

Esteatorreia
Perda de peso
Dor abdominal
Febre
Artrite
Infadenomegalia periférica
Anormalidades neurológicas
– nistagmo
– oftalmoplegia
– distúrbios dos nervos cranianos
Endocardite subaguda

O quadro articular é de poliartralgia ou artrite migratória de grandes articulações periféricas, que pode eventualmente preceder os sintomas gastrointestinais. O quadro neurológico costuma cursar com disfunção cognitiva (demência) e alteração de pares cranianos. Existe um achado patognomônico: a **miórritmia oculomastigatória** (movimentos involuntários repetitivos de convergência ocular e contração da musculatura mastigatória). É comum a associação com paresia do olhar vertical. Alguns pacientes desenvolvem endocardite subaguda, com destruição valvar progressiva e insuficiência cardíaca congestiva.

A biópsia de delgado sela o diagnóstico em cerca de 90% dos casos demonstrando uma intensa infiltração da mucosa por **macrófagos PAS-positivos**. Os macrófagos estão abarrotados de bacilos, cuja membrana revela uma estrutura *trilamelar* à microscopia eletrônica. O principal diagnóstico diferencial é AIDS com infecção intestinal pelo *Complexo Mycobacterium avium* (MAC), condição em que a biópsia também revela infiltração da submucosa por macrófagos PAS-positivo. A principal diferença está no fato de que o MAC é um Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR-positivo), ao passo que o bacilo de Whipple é BAAR-negativo.

Raros pacientes têm doença restrita ao SNC, sendo a biópsia de delgado normal... Em tais casos, a pesquisa de *T. whipplei* no liquor, utilizando a técnica de PCR, representa o método diagnóstico de escolha. Cumpre ressaltar que cerca de **40%** dos pacientes com doença intestinal apresentam acometimento concomitante do SNC (sintomático ou não). Por tal motivo, *atualmente a coleta de liquor para a*

realização de PCR é feita de rotina em todos os pacientes! O diagnóstico também pode ser dado através da demonstração do bacilo em outros líquidos ou tecidos (com auxílio de PCR ou imuno-histoquímica), por exemplo: linfonodos e/ou líquido sinovial. As hemoculturas costumam ser negativas (isto é, a doença de Whipple faz parte do diagnóstico diferencial da endocardite infecciosa subaguda “cultura-negativa”).

Quando não tratada, a doença de Whipple é fatal. Com o tratamento, a resposta é dramática (entre 7-14 dias). O esquema antimicrobiano atual consiste de drogas que cruzam a barreira hematoencefálica, como **ceftriaxone** (1g IV de 12/12h) ou **meropenem** (1 g IV de 8/8h) por 2 semanas, seguidos por **SMX-TMP 800/160 mg VO (Bactrim F 12/12h) durante 1 ano**. Após o término do tratamento o paciente deve ser acompanhado com repetição semestral da biópsia de delgado e da pesquisa da bactéria no liquor, por no mínimo 1 ano. A chance de recidiva com o tratamento adequado é mínima...

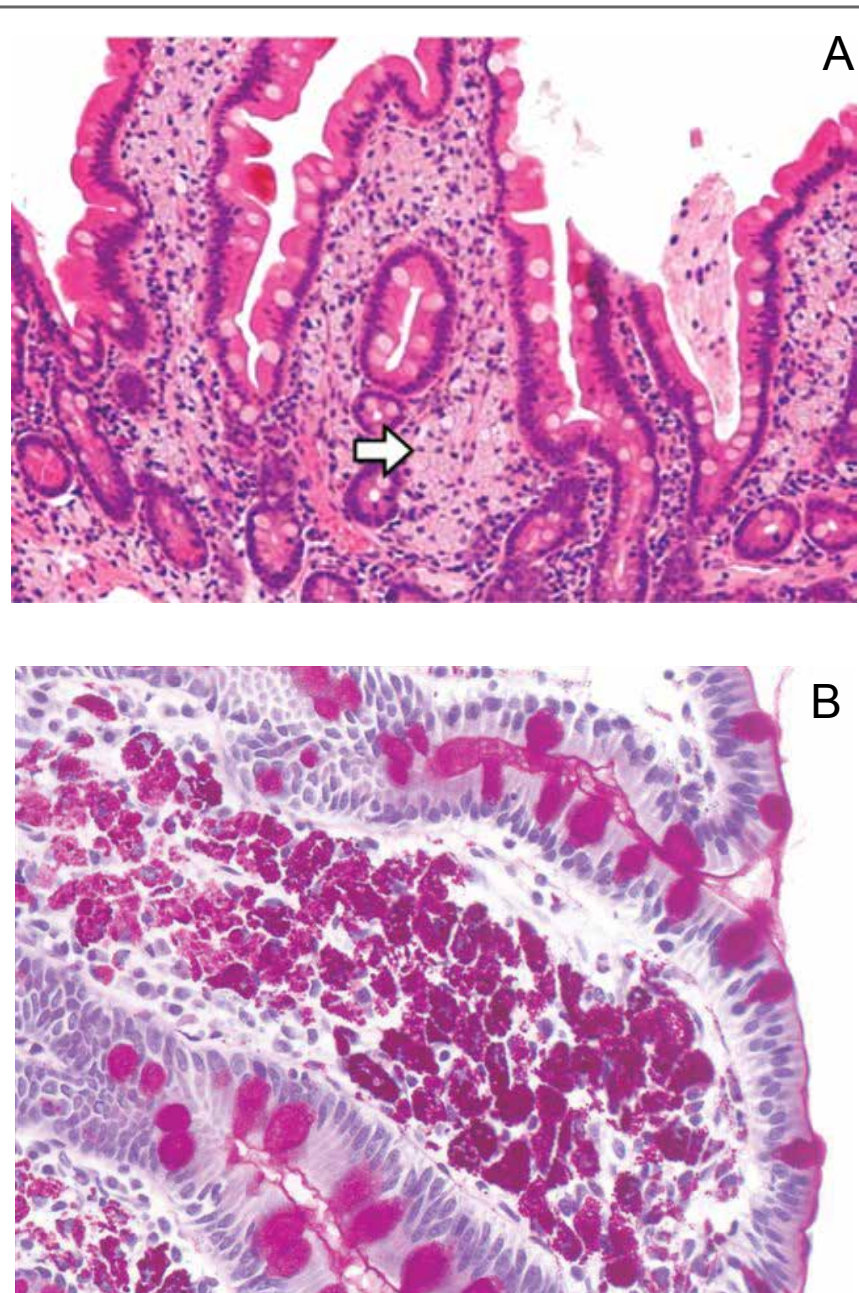


Fig. 5: (A) macrófagos “espumosos” (seta) infiltrando a lâmina própria da mucosa do intestino delgado. O ácido periódico de Schiff (PAS) foi posteriormente aplicado (B), corando intensamente essas células (vermelho-escuro).

5.6- Doença de Crohn

A doença de Crohn será descrita mais adiante, em um capítulo à parte.

5.7- Gastroenterite Eosinofílica

Esta doença se caracteriza por eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica do trato gastrointestinal. Verificam-se três padrões de envolvimento:

- 1- Acometimento da muscular do estômago e delgado com obstrução funcional.
- 2- Envolvimento da mucosa do delgado com má absorção.
- 3- Envolvimento da serosa dos intestinos, causando ascite.

A maioria dos pacientes não apresenta evidências de alergia ou de hipersensibilidade aos alimentos, e o tratamento com corticoides é realizado com sucesso.

5.8- Enterite por Radiação

A má absorção que resulta da exposição intestinal à radiação excessiva ocorre basicamente por dois motivos:

- 1- Lesão extensa da mucosa.
- 2- Hiperproliferação bacteriana.

A maioria dos pacientes com síndrome de má absorção secundária à radiação excessiva costuma responder aos tratamentos destinados a combater a proliferação bacteriana.

5.9- Abetalipoproteinemia

Essa doença rara traduz um distúrbio da formação dos quilomicrons e cursa com esteatorreia, doença neurológica (ataxia, retinite pigmentosa), níveis séricos muito baixos de colesterol e de triglicérides e circulação periférica de acantócitos. O tratamento consiste em substituir a gordura da dieta por triglicérides de cadeia média e administrar vitaminas lipossolúveis (especialmente vit. E).

6- SUPERFÍCIE INADEQUADA DE ABSORÇÃO

Síndrome do Intestino Curto

A doença de Crohn, o trauma abdominal e a isquemia enteromesentérica representam as principais etiologias de ressecção intestinal extensa que resultam na *síndrome do intestino curto*. Quando até **40-50%** do delgado é removido, as porções remanescentes costumam se adaptar sem maiores problemas (após um ano, a capacidade absorptiva do restante do intestino pode aumentar em até 4x). Ressecções acima desse limiar invariavelmente comprometem o equilíbrio nutricional, necessitando de tratamento de suporte. Este pode ser feito através do uso de **antidiarreicos** (ex.: loperamida 2-4 mg 2-3x dia) e **octreotide** (um análogo da somatostatina que reduz a motilidade e a secreção intestinal). Os **inibidores da bomba de prótons** também são rotineiramente utilizados, pois a hipersecreção gástrica de ácido é comum nesses doentes... Se houver menos de 100-200 cm de jejuno, a **Nutrição Parenteral (NP)** passa a ser imprescindível para a sobrevivência. A mortalidade nesta situação é de 2-5% ao ano (ex.: sepse, esteatose hepática, perda do acesso vascular). O **teduglutide** é um análogo do

GLP-2 (*glucagon-like peptide*) capaz de estimular o crescimento e a absorção do intestino delgado, reduzindo a necessidade de NP. A única opção para os pacientes que evoluem com complicações recorrentes ou incontornáveis da NP é o **transplante de intestino delgado**, cuja taxa de sobrevida do enxerto após cinco anos gira em torno de 40%.

7- OBSTRUÇÃO LINFÁTICA

7.1- Linfoma

Pacientes com linfoma podem apresentar má absorção por:

- 1- Invasão da mucosa.
- 2- Obstrução linfática.
- 3- Proliferação bacteriana excessiva, secundária à dilatação intestinal com estase.

Como a antibioticoterapia corrige frequentemente a esteatorreia, sugere-se um papel predominante da hiperproliferação bacteriana.

O resultado da biópsia pode simular o da doença celíaca, e o diagnóstico deve ser feito pelo achado de células linfóides malignas. Não devemos esquecer que cerca de 10% dos pacientes com doença celíaca desenvolvem linfoma, principalmente quando não há aderência à dieta isenta de glúten.

7.2- Linfangectasias

As linfangectasias se caracterizam por edema e enteropatia perdedora de proteínas, com dilatação e aumento concomitante da pressão dos linfáticos do delgado.

8- OUTRAS

- 1- Doenças Cardiovasculares (perfusão sanguínea do delgado).
- 2- Má absorção Induzida por Medicamentos (rara).
- 3- Má absorção dos Idosos (hiperproliferação bacteriana / diminuição da secreção ácida do estômago).
- 4- Má absorção e AIDS (infecções / sarcoma de Kaposi).

DOENÇA CELÍACA

Também chamada de “espru não tropical”, “espru celíaco” ou “enteropatia induzida pelo glúten”, trata-se de uma doença autoimune de caráter PERMANENTE, que só aparece em indivíduos geneticamente predispostos, sendo desencadeada pela exposição ao *glúten* na dieta.

Glúten é uma mistura de proteínas presente no *endosperma* (reservas nutritivas) das sementes dos cereais (trigo, centeio, aveia, cevada etc.). Um de seus principais constituintes é a **gliadina**, que representa a fração tóxica diretamente envolvida na gênese da doença celíaca.

A doença celíaca acomete predominantemente indivíduos brancos de origem caucasiana, na proporção de **1:100 indivíduos**. No entanto, somente cerca de **10%** recebe o diagnóstico, pois na imensa maioria das vezes o paciente é oligo ou mesmo assintomático, não buscando atenção médica ou não sendo adequadamente investigado... Assim, é importante manter um baixo limiar de suspeição diagnóstica, recordando o clássico conceito de que a doença se apresenta na população como um “iceberg”, isto é: casos clinicamente óbvios (ex.: franca síndrome de má absorção intestinal e desnutrição) representam a minoria – a “ponta” do *iceberg* – com a maioria dos pacientes manifestando quadros brandos ou atípicos que podem facilmente passar despercebidos...

QUADRO DE CONCEITOS I

A doença celíaca é descrita como um *iceberg*... Na “ponta” estão os poucos pacientes cujo quadro clínico “típico” permite um diagnóstico imediato (ex.: má absorção, desnutrição), ao passo que a maior parte do restante é representada por pacientes com sinais e sintomas brandos e variáveis, e às vezes “atípicos”, podendo não levantar suspeita diagnóstica.

FISIOPATOLOGIA

O glúten é parcialmente digerido na luz do tubo digestivo, liberando a gliadina, um peptídeo rico em resíduos de glutamina. A gliadina se liga à enzima *transglutaminase tecidual* (tTG) presente nos enterócitos da mucosa do delgado, formando um complexo macromolecular que pode ser especificamente reconhecido como “antígeno” por células apresentadoras que possuem determinados alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II: **HLA-DQ2** (presente em 95% dos casos de doença celíaca) e **HLA-DQ8** (presente nos 5% restantes). Quando isso acontece, essas células apresentadoras de antígeno *podem* estimular os linfócitos T a montar uma resposta imune adaptativa contra aquele “neoantígeno”, recrutando tanto o braço celular quanto o braço humoral da imunidade, o que acarreta a destruição da mucosa intestinal (infiltração linfocítica + produção de autoanticorpos contra o glúten, gliadina e tTG).

Cerca de **40%** da população geral é portadora do HLA-DQ2 ou do HLA-DQ8! Felizmente,

apenas uma *minoría* desses indivíduos desenvolve doença celíaca... A exata explicação para este fenômeno ainda não foi esclarecida, mas é possível que um ou mais fatores exógenos influenciem a chance de surgimento do processo autoimune que caracteriza a doença.

Curiosamente, a doença celíaca **NÃO SE MANIFESTA** na ausência do HLA-DQ2 ou DQ8!!! Logo, a pesquisa desses marcadores pode ser útil para dirimir dúvidas diagnósticas: se o paciente for negativo nos testes genéticos, o diagnóstico de doença celíaca *simplesmente não pode ser dado*...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como vimos, a doença celíaca é uma condição essencialmente *subdiagnosticada*. Inclusive, quando o paciente recebe o diagnóstico, em geral ele já se queixa do problema há mais de 10 anos...

A intensidade dos sinais e sintomas depende da extensão do acometimento intestinal. Quanto maior o segmento de tubo digestivo afetado pela lesão mucosa, maior a probabilidade de surgir uma *síndrome de má absorção intestinal “completa”*: distensão abdominal, diarreia crônica com esteatorreia, déficit pondero-estatural e carência de múltiplos nutrientes (ferro, ácido fólico e vit. B12 = anemia; cálcio e vit. D = doença óssea; vit. K = coagulopatia; vit. A = hiperqueratose cutânea; vit. E = neuropatia)... Esta forma grave de apresentação é típica das crianças pequenas (idade < 2 anos), surgindo durante a introdução de novos alimentos (que contêm glúten) no período de desmame do aleitamento materno.

Por outro lado, quando o quadro se inicia em crianças mais velhas ou adultos, geralmente **NÃO** ocorre uma síndrome de má absorção “completa”. Os indícios de doença celíaca são amplamente variáveis nestes indivíduos, podendo aparecer de forma mais ou menos intensa como: (1) diarreia crônica, (2) dispêpsia, (3) flatulência e/ou (4) perda ponderal... Alguns pacientes são assintomáticos do ponto de vista gastrointestinal, possuindo isoladamente as chamadas **MANIFESTAÇÕES ATÍPICAS** (extraintestinais) da doença: (1) fadiga, (2) depressão, (3) anemia ferropriva refratária à reposição oral de ferro, (4) osteopenia/osteoporose, (5) baixa estatura, (6) atraso na puberdade, (7) amenorreia, (8) infertilidade e (9) dermatite herpetiforme.

A **dermatite herpetiforme** é considerada uma forma de “doença celíaca da pele”, podendo aparecer em pacientes com ou sem queixas gastrointestinais associadas. Menos de 10% dos celíacos desenvolvem dermatite herpetiforme, porém, *todos* os portadores desta última são celíacos, mesmo que não refiram sintomas gastrointestinais (a biópsia de intestino delgado sempre demonstra a presença de alterações características – ver adian-

te)!!! Trata-se de um *rash* papulovesicular pruriginoso, que se distribui sobre regiões extensoras das extremidades e sobre o tronco, couro cabeludo e pescoço (**FIGURA 6**).



Fig. 6: Dermatite herpetiforme.

EXAMES COMPLEMENTARES

EXAMES GERAIS. O encontro de alterações laboratoriais também depende da extensão do comprometimento intestinal. Lesões mucosas predominantemente proximais tendem a causar má absorção de ferro e ácido fólico, ao passo que lesões longas o bastante para atingir o íleo conseguem provocar má absorção de vitamina B12. Assim, o paciente costuma apresentar ferropenia, que pode ou não ser acompanhada por níveis séricos reduzidos de folato e B12. Como consequência, é comum que haja anemia (geralmente hipocrômica e microcítica, pois a deficiência de ferro é mais frequente). A má absorção de vitamina K pode justificar o alargamento do TAP/INR, e a má absorção de cálcio e vitamina D justifica hipocalcemia e hipovitaminose D, o que comumente se acompanha de aumento da fosfatase alcalina, indicando a existência de doença óssea... Alguns autores preconizam a realização de *densitometria óssea* após o diagnóstico para todos os pacientes, a fim de detectar osteopenia/osteoporose... Os níveis de vit. A e E também podem estar reduzidos. Hipalbuminemia indica má absorção de proteínas, e na vigência de diarreia importante pode surgir acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica (pela perda intestinal de HCO_3^- e K^+). Cerca de 40% dos celíacos apresentam elevação discreta das aminotransferases.

SOROLOGIA. Todo paciente sob suspeita de doença celíaca deve realizar a pesquisa de autoanticorpos característicos. **O teste de escolha é o IgA anti-transglutaminase tecidual (IgA anti-tTG)**, que possui 95% de sensibilidade e especificidade. Quando este exame é negativo, mas a suspeita clínica permanece grande, está

indicado proceder à **dosagem de IgA total** no sangue do paciente! Sabemos que 3% dos celíacos possui *deficiência seletiva de IgA*, e nestes casos o autoanticorpo que deverá ser solicitado é o **IgG anti-gliadina “deaminada” (IgG anti-DGP)**. Existem outros autoanticorpos, como o *antigliadina* e o *antiendomísio* (ambos podendo ser IgA ou IgG), porém, sua dosagem não é mais indicada de rotina: o primeiro devido à baixa sensibilidade e especificidade, e o segundo devido à falta de padronização entre os laboratórios. Vale dizer que o “antígeno alvo” do antiendomísio é a transglutaminase tecidual, logo, o anti-tTG acaba sendo preferencial...

Espera-se que os títulos dos autoanticorpos citados (qualquer um deles) tornem-se *indetectáveis* após **3-12 meses** de dieta sem glúten (ver adiante, em “tratamento”). Logo, sua dosagem seriada serve para verificar a adesão terapêutica!

QUADRO DE CONCEITOS II

Todo paciente sob suspeita de doença celíaca deve realizar sorologias específicas, sendo o teste de escolha o **IgA anti-tTG**. Se este exame for negativo, mas a suspeita clínica continuar grande, deve-se dosar a IgA total e, se houver deficiência seletiva de IgA, o teste de escolha passa a ser o **IgG anti-DGP**. Os títulos dos autoanticorpos acompanham a atividade da doença, logo, são úteis para monitorar a adesão ao tratamento.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA. Uma EDA sempre deve ser realizada na suspeita

de doença celíaca em pacientes com sorologia positiva. Nos raros casos em que a pesquisa de autoanticorpos é negativa, mas a suspeita clínica permanece elevada, também pode-se indicar a EDA. A mucosa duodenal deve ser biopsiada em suas porções proximal (bulbo) e distal (após a papila de Vater)... É importante ter em mente que as alterações endoscópicas e histopatológicas características da doença celíaca *não são patognômicas!* Outras condições (ex.: alergia à proteína do leite de vaca, espru tropical, supercrescimento bacteriano, enterite eosinofílica, entre outras) também poderiam justificar achados idênticos... O que confirma em definitivo o diagnóstico de doença celíaca é a reversão do quadro após o início de uma dieta sem glúten!!! As alterações esperadas na doença celíaca “em atividade” são:

- **MACROSCOPIA:** atrofia e aplainamento das dobras mucosas e vilosidades.

- **MICROSCOPIA:** infiltração linfocítica no epitélio e na lâmina própria, com atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. Observe a **FIGURA 7**.

DIAGNÓSTICO

Observe no **Quadro 1** o algoritmo diagnóstico atualmente preconizado. Perceba que se trata de um esquema simplificado, onde não é necessário repetir a EDA para demonstrar a reversão das alterações endoscópicas após o início do tratamento.

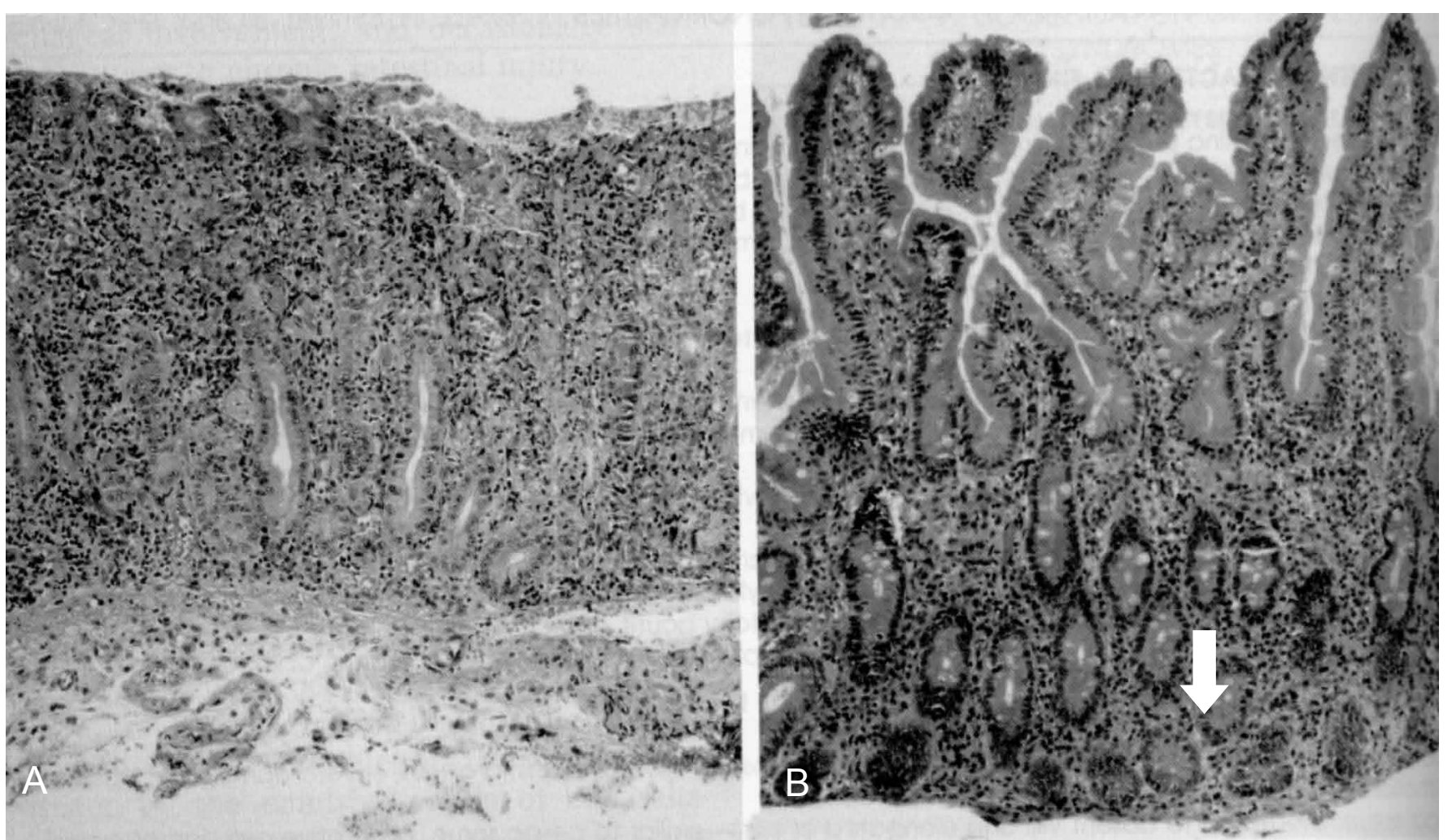


Fig. 7: Mucosa intestinal de um paciente com doença celíaca. (A) primeira biópsia e (B) após 3-24 semanas de dieta sem glúten.

Quadro 1



Tab. 1

GRUPOS	PERMITIDOS	PROIBIDOS
Farinhas e Féculas (cereais, tubérculos e seus subprodutos, que encontramos em forma de pó)	<p>As mais indicadas: arroz, batata, milho e mandioca.</p> <p>Arroz = farinha de arroz, creme de arroz, arrozina, arroz integral em pó e seus derivados.</p> <p>O creme de arroz não é um creme ou pasta, e sim um pó.</p> <p>Milho = fubá, farinha, amido de milho (maisena), flocos, canjica e pipoca.</p> <p>Batata = fécula ou farinha.</p> <p>Mandioca ou Aipim = fécula ou farinha, como a tapioca, polvilho doce ou azedo.</p> <p>Macarrão de cereais = arroz, milho e mandioca.</p> <p>Cará, Inhame, Araruta, Sagu, Trigo Sarraceno.</p>	<p>TRIGO = farinha, semolina, germe e farelo.</p> <p>AVEIA = flocos e farinha. CENTEIO</p> <p>CEVADA = farinha. MALTE</p> <p>Todos os produtos elaborados com os cereais citados acima.</p>
Bebidas	Sucos de frutas e vegetais naturais, refrigerantes e chás. Vinhos, champanhes, aguardentes e saquê. Cafés com selo ABIC.	Cerveja, whisky, vodka, gin, e ginger-ale. Ovomaltine, bebidas contendo malte, cafés misturados com cevada. Outras bebidas cuja composição não esteja clara no rótulo.
Leites e derivados	Leite em pó, esterilizados (caixas tetra pak), leites integrais, desnatados e semi-desnatados. Leite condensado, cremes de leite, Yakult. Queijos frescos, tipo minas, ricota, parmesão. Pães de queijo. Para iogurte e requeijão, verifique observações nas embalagens.	Leites achocolatados que contenham malte ou extrato de malte, queijos fundidos, queijos preparados com cereais proibidos. Na dúvida ou ausência das informações corretas nas embalagens, não adquira o produto.
Açúcares Doces Achocolatados	Açúcar de cana, mel, melado, rapadura, glucose de milho, maltodextrina, dextrose, glicose. Geleias de fruta e de mocotó, doces e sorvetes caseiros preparados com alimentos permitidos. Achocolatados de cacau, balas e caramelos.	Para todos os casos, verifique as embalagens.
Carnes (boi, aves, porco, cabrito, rãs etc.), peixes e produtos do mar, ovos e Vísceras (fígado, coração)	Todas, incluindo presunto e linguiça caseira.	Patês enlatados, embutidos (salame, salaminho e algumas salsichas). Carnes à milanesa.
Gorduras e óleos	Manteiga, margarina, banha de porco, gordura vegetal hidrogenada, óleos vegetais, azeite.	
Grãos	Feijão, broto de feijão, ervilha seca, lentilha, amendoim, grão de bico, soja (extrato proteico de soja, extrato hidrossolúvel de soja).	Extrato proteico vegetal, Proteína vegetal hidrolisada.
Hortaliças	Legumes e verduras: todos	
Condimentos	Sal, pimenta, cheiro-verde, erva, temperos caseiros, maionese caseira, vinagre fermentado de vinhos tinto e de arroz, glutamato monossódico (Ajinomoto).	Maionese, catchup, mostarda e temperos industrializados podem conter o glúten. Leia com muita atenção o rótulo.
QUAISQUER ALIMENTOS	Leia atentamente os rótulos.	Os proibidos devem ter a expressão CONTÉM GLÚTEN nos rótulos.

Alguns autores, por outro lado, acreditam que o diagnóstico fique mais “seguro” com a repetição da EDA e da sorologia após o início do tratamento, de modo a demonstrar a reversão das alterações endoscópicas e histopatológicas,

bem como a negação dos títulos de autoanticorpos... Seja como for, a reintrodução do glúten na dieta após esta etapa adicional, realizando-se uma “terceira biópsia” para confirmar o retorno das alterações endoscópicas e

histopatológicas, não é mais indicada, pois viu-se que muitos pacientes desenvolviam quadros graves de diarreia com tal conduta...

Cumpra ressaltar uma situação especial de dúvida diagnóstica: nos pacientes que iniciaram o tratamento empiricamente por conta própria, sem confirmação sorológica/endoscópica do diagnóstico, um diagnóstico *retrospectivo* poderá ser feito desde que os sintomas prévios sejam compatíveis com doença celíaca (e tenham melhorado após dieta sem glúten) e que o paciente seja positivo para a presença de HLA-DQ2 ou DQ8 em testes genéticos (esta seria a grande indicação clínica de pesquisar esses marcadores)... Como vimos, a negatividade dos testes genéticos afasta em definitivo o diagnóstico de doença celíaca!!!

TRATAMENTO

A doença celíaca é uma condição *permanente* em que o indivíduo desenvolve uma hipersensibilidade ao glúten. Logo, o tratamento preconizado é a **suspensão do glúten na dieta**. Observe na **Tabela 1** os alimentos que podem e não podem ser consumidos.

Compreenda que, por se tratar de uma doença autoimune, a doença celíaca *responde ao tratamento imunossupressor* (ex.: glicocorticoides) *mesmo que o paciente continue sendo exposto ao glúten!* No entanto, dada a grande toxicidade desse tipo de abordagem, é preferível insistir na adesão a uma dieta livre de glúten, o que nos dias de hoje não é uma tarefa tão difícil assim, principalmente se o paciente puder ter acompanhamento especializado com nutricionista e participar de grupos de suporte ao celíaco e seus familiares...

Na fase inicial do tratamento é importante limitar também a ingestão de laticínios, pois é frequente a coexistência de uma *intolerância à lactose TRANSITÓRIA*. A explicação para este fenômeno é que a mucosa do intestino delgado encontra-se atrofiada, com deficiência quantitativa de lactase na borda em escova dos enterócitos. Após melhora clínica os laticínios podem ser reintroduzidos... Reposição de nutrientes (ex.: ferro, cálcio, ácido fólico, vitaminas do grupo "ADEK" e B12) deve ser feita conforme a necessidade, até que a capacidade absorptiva do intestino seja plenamente restabelecida. Pacientes que desenvolvem osteoporose devem receber cálcio, vitamina D e bisfosfonados (ex.: *alendronato*).

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

Quando o paciente adere corretamente à dieta livre de glúten, suas queixas costumam desaparecer dentro de poucas semanas, sendo o prognóstico excelente caso ele consiga manter essa dieta para o resto da vida... A principal explicação para a persistência dos sintomas é a má adesão dietética (intencional ou não)! No entanto, é importante frisar que alguns pacien-

tes (< 5%) realmente se mostram refratários ao início da dieta, enquanto outros evoluem com recidiva dos sintomas após uma resposta inicial satisfatória, mesmo mantendo a dieta isenta de glúten... Seja como for, tais casos podem ser subdivididos em dois grupos, em função do *fenótipo* dos linfócitos que infiltram a mucosa intestinal:

- **Doença refratária "tipo 1" ou "com linfócitos POLICLONAIS"**: estes indivíduos possuem indicação de tratamento imunossupressor, inicialmente com glicocorticoide, podendo ser necessária a manutenção com drogas poupadoras de corticoide em longo prazo (ex.: azatioprina).
- **Doença refratária "tipo 2" ou "com linfócitos MONOCLONAIS"**: os linfócitos expressam os marcadores CD3 e CD8, e apresentam o mesmo *rearranjo* no gene do receptor de célula T. A corticoterapia também está indicada nestes casos, porém, a resposta costuma ser ruim, com 50% degenerando para um **linfoma T intestinal** nos próximos 5 anos. O tratamento para este tipo de linfoma não-Hodgkin é a poliquimioterapia seguida de transplante de células-tronco hematopoiéticas. O prognóstico costuma ser sombrio.

O **espru colágeno** é outra desordem que pode complicar a doença celíaca (geralmente de longa duração e não tratada com dieta). Neste caso, ocorre deposição de colágeno abaixo da membrana basal do epitélio da mucosa intestinal, bloqueando permanentemente a absorção de nutrientes... O prognóstico é reservado, pois não há resposta à terapia dietética, sendo às vezes necessário instituir nutrição parenteral.

Para finalizar, não poderíamos deixar de citar a notável associação entre doença celíaca e algumas doenças autoimunes específicas... Celíacos possuem incidência aumentada de: (1) doença de Addison, (2) doença de Graves e Hashimoto, (3) *diabetes mellitus* tipo 1, (4) miastenia gravis, (5) esclerose sistêmica, (6) síndrome de Sjögren, (7) gastrite atrófica/anemia perniciosa e (8) pancreatite autoimune.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

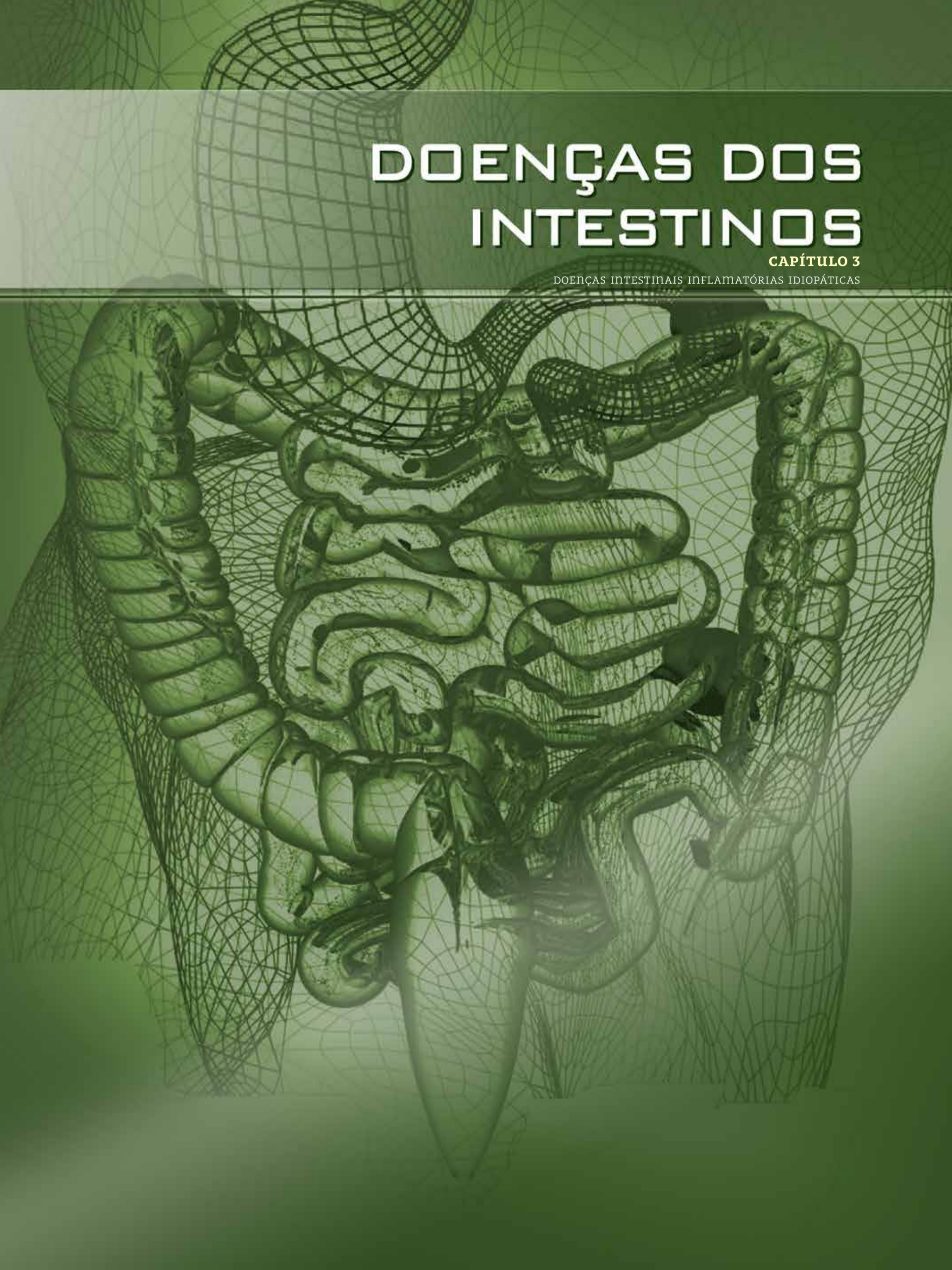
1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pedi-*

- atria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
8. Rubio-Tapia A et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76.
 9. Biesiekierski JR et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):320–8.
 10. Woodward J. The management of refractory coeliac disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Mar;4(2): 77–90.
 11. Fasano A et al. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2419–26.
 12. Harris LA et al. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc*. 2012 Sep;76(3):625–40.
 13. Siddiqui Z et al. Selected disorders of malabsorption. *Prim Care*. 2011 Sep;38(3):395–414.
 14. Fasano A et al. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1195–204.
 15. Kelly CP et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015 May; 148(6):1175–86.
 16. Feurle G et al. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies for Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb; 138(2):478–86.
 17. Günther U et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(15):e714.
 18. Moos V et al. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whipplei*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Oct;30(10):1151–8.
 19. Puéchal X. Whipple's disease. *Postgrad Med J*. 2013 Nov;89(1057):659–65.
 20. Schwartzman S et al. Whipple's disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 May;39(2):313–21.
 21. Bohm M et al. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract*. 2013 Jun;28(3):289–99.
 22. Grace E et al. Review article: small intestinal bacterial overgrowth—prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):674–88.
 23. Saad RJ et al. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;12(12):1964–72.
 24. Jeppesen PB et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1473–1481.e3.
 25. Nørhølk LM et al. Treatment of adult short bowel syndrome patients with teduglutide. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Feb;13(2):235–43.
 26. Thompson JS et al. Current management of short bowel syndrome. *Surg Clin North Am*. 2011;91(3): 493–510.
 27. Wall EA. An overview of short bowel syndrome management: adherence, adaptation, and practical recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Sep;113(9):1200–8.
 28. Carter SL et al. The diagnosis and management of patients with lactose intolerance. *Nurse Pract*. 2013 Jul 10;38(7):23–8.
 29. Suchy FJ et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med*. 2010 Jun 15;152(12):792–6.
 30. Yang J et al. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):262–8.
-

DOENÇAS DOS INTESTINOS

CAPÍTULO 3

DOENÇAS INTESTINAIS INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS



DOENÇAS INTESTINAIS INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS

DOENÇA DE CROHN X RETOCOLITE ULCERATIVA

A expressão “Doença Intestinal Inflamatória” (DII) aplica-se a duas doenças intestinais crônicas e idiopáticas: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). Ambas devem ser diferenciadas das demais doenças que também promovem inflamação dos intestinos, como *infecções, diverticulite, apendicite, enterite por radiação, medicamentos ou toxinas, e vasculite intestinal*.

“A DC e a RCU são doenças crônicas de etiologia desconhecida que compartilham muitas características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas, mas que também possuem importantes diferenças”.

Tem-se tentado implicar diversos fatores ambientais no desenvolvimento das DII, como infecção por micobactérias atípicas, dietas ricas em açúcar e maior consumo de gorduras poli-insaturadas (isto é, dieta de padrão “ocidental”). Para nenhum desses fatores, no entanto, houve comprovação definitiva, e o que se sabe de concreto acerca da gênese dessas doenças é que sem dúvida existe um distúrbio na *regulação da imunidade da mucosa intestinal*, que justifica o surgimento de um processo inflamatório espontâneo provavelmente direcionado contra os germes da microbiota fisiológica...

O principal fator de risco comprovado para ambas as DII é uma **história familiar positiva** (presente em 10-25% dos pacientes). A incidência nos parentes de primeiro grau de um indivíduo acometido chega a ser 100 vezes mais alta do que na população geral! Atualmente, parece haver uma discreta predominância da RCU em homens, ao passo que na DC haveria um maior número de casos em mulheres. Um fato curioso é a existência do chamado *gradiente norte-sul*, a observação de que as DII são mais frequentes quanto mais para o norte nos deslocamos (maior incidência na América do Norte e Europa, em comparação com o continente Latino-Americano, África e Ásia)... Além disso, as DII são mais comuns na população branca, especialmente nos **Judeus**. São descritos dois picos de incidência: entre 15-40 anos (principal) e entre 50-80 anos. A importância da influência genética é ainda corroborada pelo fato de síndromes como Turner e Wiskott-Aldrich se associarem a uma incidência aumentada de DII. Um importante marcador genético também foi descrito: o **gene NOD2/CARD15**, que se encontra fortemente associado à DC...

A diferenciação entre RCU e DC é feita por critérios **clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos**. É importante salientar que em 10-20% dos casos não é possível, pelo menos num primeiro momento, classificar o paciente como DC ou RCU. Tais indivíduos são classificados como portadores de “colite indeterminada”.

OBSERVAÇÕES:

CIGARRO versus DII: o fumo protege para RCU, mas está associado à DC. Mais de 80% dos pacientes com RCU não fumam, enquanto mais de 80% dos pacientes com DC fumam. Ex-fumantes portadores de RCU geralmente têm evolução pior, tendendo a desenvolver doença refratária e comumente necessitando de colectomia. Por outro lado, a DC refratária é mais comum entre fumantes, assim como a recorrência após ressecção cirúrgica.

Intolerância à lactose: esta entidade NÃO é mais prevalente entre portadores de DII do que na população geral, mas a presença de DII pode agregar um componente de intolerância “secundária” em consequência à diminuição da capacidade absorptiva intestinal, principalmente na DC com lesão extensa do delgado.

Síndrome do Intestino Irritável: sua prevalência em pacientes com DII também equivale à da população geral. Assim, pacientes que possuem as duas entidades podem se beneficiar do uso de antiespasmódicos, antidiarreicos, suplementação de fibras ou baixas doses de antidepressivos tricíclicos, além do tratamento anti-inflamatório.

Hormônios Femininos: algumas mulheres apresentam piora dos sintomas durante a menstruação. A relação com uso de ACO e TRH é controversa, mas parece que tais fármacos aumentam (discretamente) o risco de DII e a chance de exacerbação em pacientes com doença estabelecida.

Uso de Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs): estas drogas estão frequentemente associadas com reagudizações das DII e contribuem para o surgimento de doença refratária. Os inibidores específicos da COX-2 (Coxibs), por sua vez, parecem seguros em curto prazo.

Apendicectomia Prévia: parece proteger contra o surgimento de RCU, e a explicação para isso não é conhecida. Já no caso da DC existe uma associação provavelmente “espúria” (não causal)... Uma história de apendicectomia é mais comum em indivíduos com DC, porém, acredita-se que em boa parte desses casos o procedimento foi realizado por um diagnóstico errôneo de apendicite! Na realidade, esses pacientes já apresentavam DC “incipiente”, que pelas manifestações clínicas semelhantes acabou levando o médico a um diagnóstico de apendicite...

Gastroenterite Aguda: estudos observacionais sugerem a existência de uma associação entre gastroenterite aguda e posterior surgimento de DII, tanto em adultos quanto em crianças. A explicação é que certas infecções mais graves serviriam como “estopim” para a desregulação da imunidade mucosa em indivíduos predispostos... O uso de antimicrobianos também foi associado às DII, no entanto, o mais provável é que se trate de um “viés de associação”, pois o fator verdadeiramente causal seria a presença de gastroenterite bacteriana (para a qual o ATB foi prescrito).

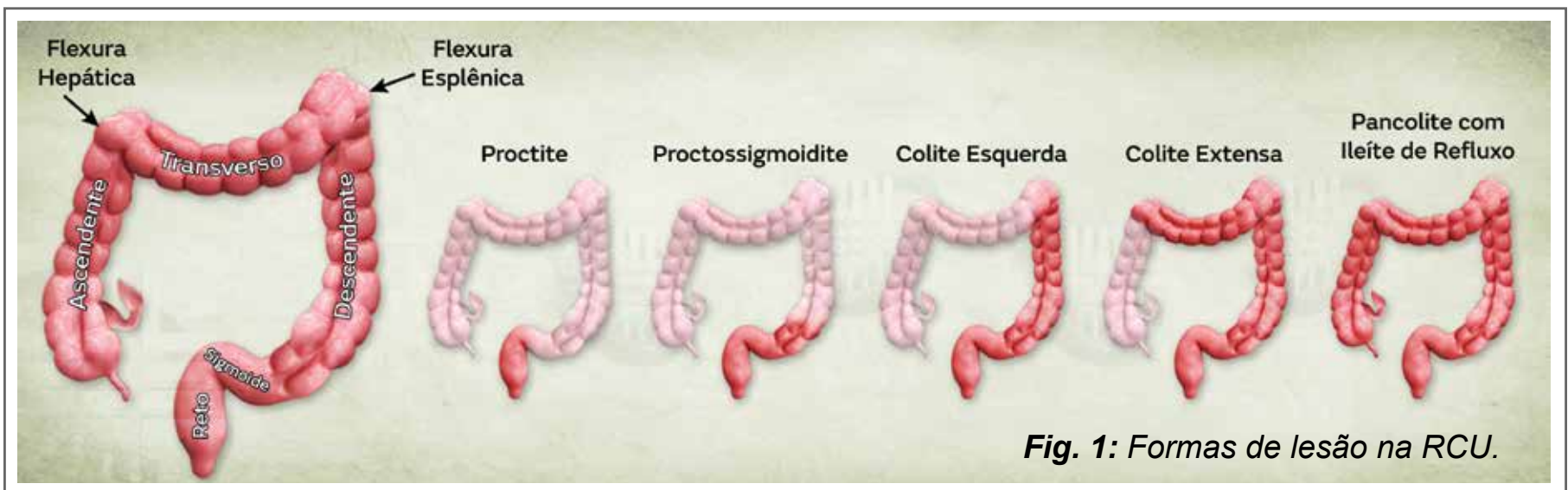


Fig. 1: Formas de lesão na RCU.

Neste capítulo, descreveremos as duas condições em conjunto, tópico por tópico, para que possamos ressaltar melhor suas semelhanças e diferenças (pois isso é o que mais cai nas provas de residência).

A NATOMOPATOLOGIA: RETOCOLITE ULCERATIVA

Leia e memorize com atenção os 3 princípios básicos da RCU. São conceitos fundamentais para a compreensão das DII e, principalmente, para sua distinção da doença de Crohn:

- (1) A RCU é uma doença **EXCLUSIVA** do **Cólon**.
- (2) A RCU é uma doença **EXCLUSIVA** da **Mucosa**.
- (3) A RCU é tipicamente “**ascendente**” e **uniforme**.

Vamos juntar os 3 conceitos e expor a essência desta desordem: **A RCU é uma doença intestinal caracterizada pelo surgimento inexplicado (idiopático) de lesões inflamatórias que ascendem de maneira uniforme (homogênea) pela mucosa do cólon.**

A extensão deste comprometimento é variável (**FIGURA 1**):

- (a) em 40 a 50% dos pacientes a doença se restringe à mucosa retal até 15 cm da linha denteada (**proctite**) ou atinge o sigmoide, até 30 cm da linha denteada (**proctossigmoidite**),
- (b) em 30 a 40% dos pacientes o processo pode se estender até a flexura esplênica (**colite esquerda**),
- (c) em 20 a 30% dos pacientes, a inflamação vai além da flexura esplênica (**pancolite**).

Alguns autores chamam de **colite extensa** o comprometimento inflamatório que se estende ao cólon transverso, reservando o termo **pancolite** para os casos em que há lesões além da flexura hepática.

Num pequeno grupo de pacientes com pancolite, o intestino delgado distal acaba sendo acometido por uma inflamação superficial conhecida como **ileíte de refluxo**. Mas veja: a RCU não lesa o íleo – esta entidade deve ser considerada como complicação de uma colite grave, ocorrendo em função da passagem de material tóxico do cólon inflamado para o íleo distal...

O aspecto macroscópico da mucosa colônica varia desde o normal até o completo desnudamento: (a) Desaparecimento do padrão vascular típico do cólon (precoce).



Fig. 2: Lesão da mucosa na RCU – padrão contínuo.

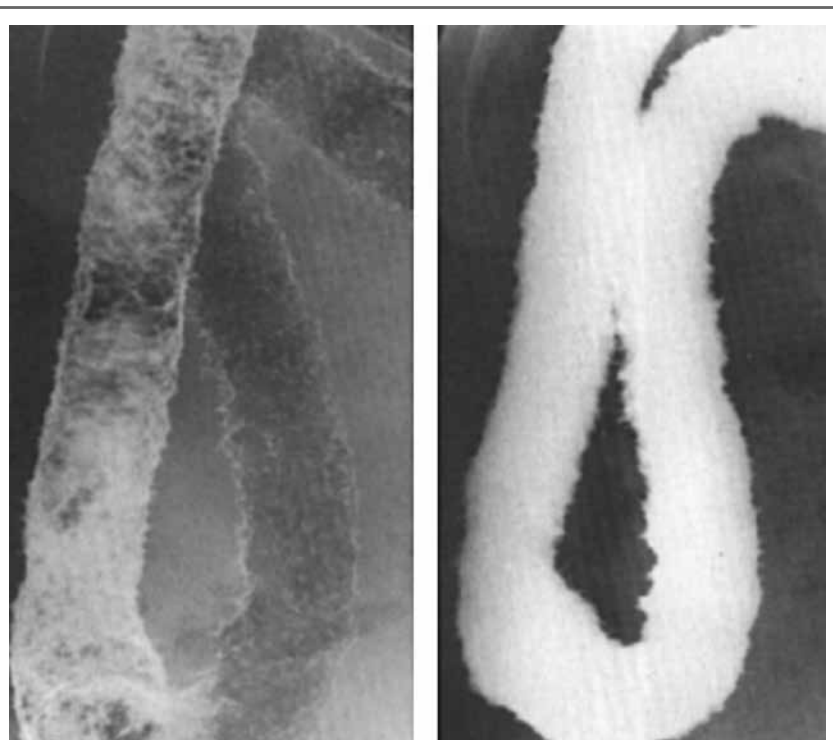


Fig. 3: RX contrastado na RCU – perda das haustrações com aspecto de “cano de chumbo”.

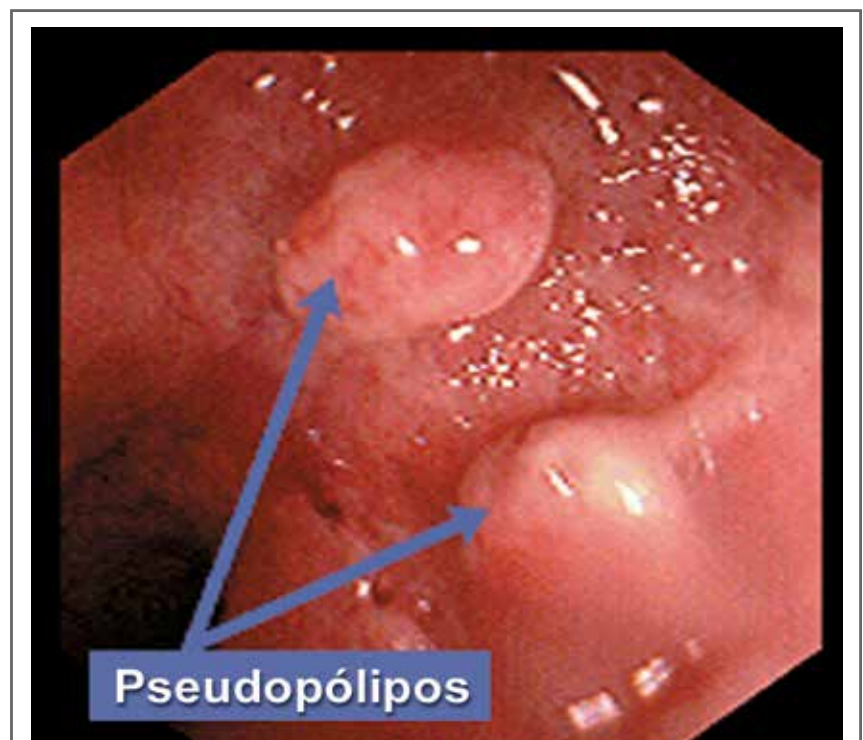


Fig. 4: Pólipos inflamatórios na RCU – os pseudopólipos.

(b) Hiperemia, edema, mucosa friável, erosões, ulcerações e exsudação de muco, pus ou sangue.

(c) Formação de Pseudopólipos: 15 a 30% dos casos.

(d) Mucosa pálida, atrófica, com aspecto tubular (cronicidade).

Como já dito, essas alterações da RCU ocorrem de forma **uniforme e contínua, sem áreas de mucosa normal entremeadas (FIGURA 2)**. A demarcação entre as áreas acometidas da mucosa pela doença e as áreas saudáveis são facilmente vistas na endoscopia.

As alterações evolutivas incluem inflamação e necrose do epitélio das *criptas (Criptite)*, com ulcerações rasas que se estendem até a lâmina própria.



Em casos raros de RCU grave, estas alterações podem comprometer, por contiguidade (e não por ação direta da doença), a **submucosa** e a **muscular**. Nestes casos, a parede torna-se frágil e há risco de megacólon tóxico e perfuração espontânea (ver adiante).

Na RCU de longa evolução, são comuns alterações da musculatura colônica, que, ao exame radiológico (**FIGURA 3**), se mostram com:

(1) **perda das haustrações**

(2) **espessamento da musculatura lisa com aspecto de “cano de chumbo”**

Com o tratamento, a recuperação tipicamente começa pela extremidade mais proximal (perto do delgado), sendo o reto o último segmento a apresentar melhora.

Mesmo com a remissão, permanece a distorção do padrão vascular da mucosa, e “**pseudopólipos**” pós-inflamatórios podem surgir sob a forma de projeções filamentosas, muitas vezes indistinguíveis dos pólipos adenomatosos (**FIGURA 4**).



Obs.: na RCU de longa duração pode ocorrer displasia epitelial, que tem forte associação com o desenvolvimento de neoplasia maligna do cólon como complicação tardia (ver adiante).

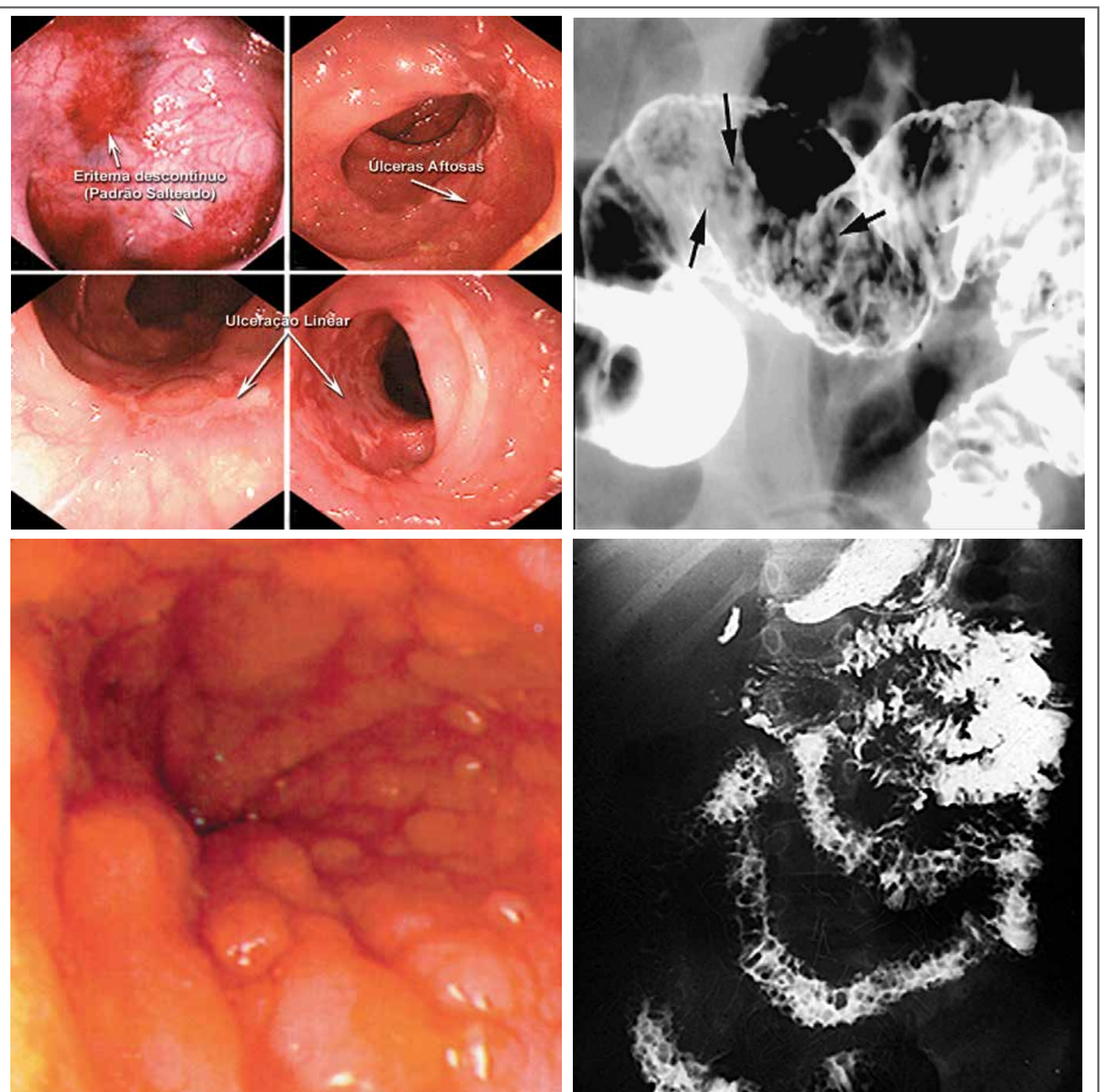


Fig. 5: Lesão intestinal da doença de Crohn – úlceras aftosas evoluindo para ulcerações lineares (acima – EDA e RX) e para o típico padrão em “pedras de calçamento” (abaixo – EDA e RX).

ANATOMOPATOLOGIA: DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn é também conhecida como **enterite regional**, embora este termo costume ser reservado para aqueles que apresentam comprometimento predominante do intestino delgado. Apesar de também representar uma patologia inflamatória intestinal, existem diferenças marcantes entre DC e RCU:

A DC pode acometer qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até o anus (a RCU acomete somente o cólon, principalmente suas porções mais distais).

Alterações microscópicas frequentemente são encontradas à distância dos locais onde estão as alterações macroscópicas, ou seja, **a DC não acomete o trato intestinal de forma homogênea**, contínua. Este fato, associado às recidivas após ressecções segmentares, sugere que alterações sutis da mucosa estejam presentes ao longo de todo o trato gastrointestinal dos portadores desta condição.

“**Na DC pode haver acometimento macroscópico em diferentes locais ao mesmo tempo, isto é, separados por trechos de mucosa normal (skip lesions ou “lesões salteadas”).** Ao contrário do que ocorre na RCU, a DC se caracteriza por um acometimento **descontínuo e focal**, tanto macroscópica quanto microscopicamente.”

Na DC, as alterações patológicas inflamatórias são tipicamente **transmurais** (na RCU estas alterações estão tipicamente restritas à mucosa). Isso explica o espessamento da parede intestinal, com estreitamento do lúmen (formação de **estenoses**), e também explica a potencialidade para formação de **fístulas** para o mesentério e órgãos contíguos (ver adiante).

A DC geralmente se inicia com a formação das **úlceras aftoides**: pequenas ulcerações da mucosa que caracteristicamente se desenvolvem sobre as *Placas de Peyer*, no intestino delgado, ou sobre aglomerados linfóides no cólon (**FIGURA 5**). Estas ulcerações aftoides podem evoluir de 2 maneiras:



(1) extensão lateral de forma linear, retilínea: quando várias úlceras progredindo retilineamente se encontram, geralmente passam a separar áreas de mucosa normal, num aspecto de **“pedras de calçamento”** (**FIGURA 5**);

(2) aprofundamento através das camadas da parede intestinal, resultando em fístulas para o mesentério e órgãos vizinhos.

Na DC os aglomerados linfóides são comuns em todas as camadas da mucosa, submucosa e serosa. Aglomerados típicos, compostos por histiócitos, são vistos na biópsia de 50% dos pacientes.

Granulomas não caseosos, semelhantes aos da sarcoidose, podem ser encontrados em até 30% dos casos de DC. Como não ocorrem na RCU, o encontro desses granulomas em material de biópsia diferencia a DC da RCU! Contudo, por se tratar de achado pouco sensível (S = 30%), eles **NÃO SÃO** imprescindíveis para esta diferenciação... O fato é que, embora o achado de granuloma não seja fundamental para o diagnóstico de DC, sua presença constitui achado patognomônico, desde que sejam excluídas outras afecções granulomatosas como tuberculose, sarcoidose etc.

Do ponto de vista macroscópico, a porção distal do íleo e o cólon ascendente são os mais comprometidos (**ileocolite**, presente em 70-75% dos casos), mas outros padrões de lesão são reconhecidos:

a) 10-20% dos pacientes apresentam acometimento exclusivo do cólon (**colite de Crohn** ou **colite granulomatosa**). O reto está preservado em 50% desses pacientes, o que raramente ocorre na RCU (dado importantíssimo para o diagnóstico diferencial);

SAIBA MAIS...

RCU com reto normal

Já vimos que na RCU o envolvimento do cólon pela inflamação mucosa se faz de maneira contínua e ascendente a partir do reto, ao passo que na colite de Crohn o padrão é dito “salteado” ou descontínuo, sendo comum a ausência de lesão retal... Todavia, existe na RCU uma situação na qual o reto pode se apresentar intacto, enquanto as regiões mais proximais do cólon mantêm as características lesões contínuas e ascendentes (dificultando, portanto, a diferenciação com DC): é o uso da terapia tópica com enemas de glicocorticoide, o que pode “esfriar” a inflamação mais distal do cólon!

b) 20% dos pacientes têm doença limitada ao intestino delgado (**ileíte de Crohn**, também chamada de **“enterite regional”**).

PRINCIPAIS CRITÉRIOS PARA DIFERENCIAÇÃO ENTRE RETOCOLITE ULCERATIVA E DOENÇA DE CROHN

- 1- Localização do acometimento (Difuso, Colônico limitado etc.).
- 2- Padrão de acometimento da Mucosa (Contínuo, Salteado etc.).
- 3- Envolvimento ou não de planos profundos na parede intestinal.
- 4- Envolvimento do Canal Anal (exclusivo da DC).
- 5- Presença de Granulomas não Caseosos.
- 6- Presença de Fístulas.

Uma pequena porcentagem (5%) tem comprometimento predominante na cavidade oral (úlceras aftoides) ou mucosa gastroduodenal (dor tipo ulcerosa ou síndrome de obstrução pilórica)

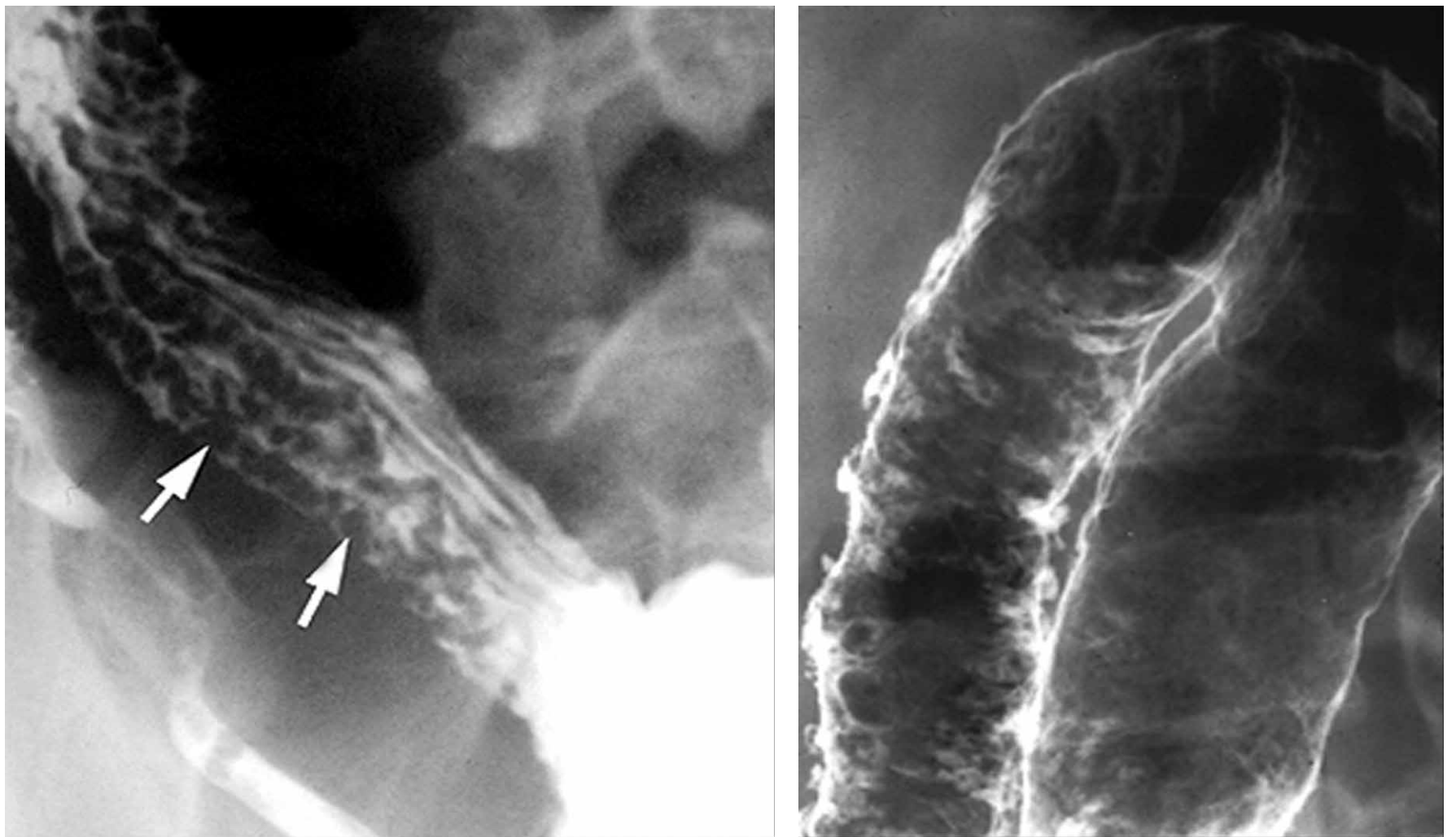


Fig. 6: Esquerda - ileíte de Crohn; direita - colite de Crohn.

e uma porcentagem ainda menor tem lesões em esôfago (odinofagia e disfagia) e intestino delgado proximal (síndrome de má absorção).

Um terço dos pacientes com DC tem doença perianal (*fistulas, fissuras, abscessos*). Este fato pode distinguir a colite de Crohn da RCU.



Por fim, uma das alterações macroscópicas mais características da DC, que há muito já fora percebida por cirurgiões durante laparotomias ou laparoscopias, é **invasão da serosa por tecido adiposo** (*fat wrapping*)! Olhando a superfície externa de uma alça intestinal, também é possível notar a presença de pequenos nódulos esbranquiçados, conhecidos como “semente de milho”, que indicam a presença de granulomas na serosa, um achado específico da DC...

Como já dito, em 10-20% dos pacientes com “colite” não se consegue, num primeiro momento, diferenciar entre RCU e DC. Nesta circunstância a resposta à terapia e a observação da evolução da doença em geral acabam por revelar o diagnóstico correto.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: RETOCOLITE ULCERATIVA

A RCU geralmente se apresenta como episódios de **diarreia invasiva** (sangue, muco e pus), que variam de intensidade e duração e são intercalados por períodos assintomáticos.

Os principais sintomas de colite ulcerativa consistem em **diarreia sanguinolenta e dor abdominal**, acompanhada muitas vezes de **febre** e sintomas gerais nos casos mais graves.

Na maior parte das vezes, o início dos sintomas é insidioso (o diagnóstico é feito em média após 9 meses do início do quadro), com:

(1) crescente **urgência** para defecar (refletindo a

diminuição da complacência do reto inflamado), (2) leves **cólicas** abdominais baixas, (3) aparecimento de **sangue e muco nas fezes**.

A presença de sangue misturado às fezes é quase que *universal* na RCU (como se trata de doença superficial da mucosa colônica, espera-se grande friabilidade dessa estrutura). Na ausência de sangue deve-se por em xeque este diagnóstico...

Menos comumente, a RCU tem início agudo e fulminante, com diarreia violenta e súbita, síndrome febril e toxemia.

Quando o processo está confinado ao **retossigmoide**, as fezes estão normais ou endurecidas, podendo haver constipação. Foi demonstrado que quando a inflamação se restringe ao lado esquerdo do cólon, ocorre um alentecimento na peristalse do cólon direito, o que explicaria esta constipação. Os sintomas sistêmicos geralmente são leves ou ausentes.

Se o processo for mais difuso, estendendo-se de forma proximal, as fezes tornam-se amolecidas, e sobrevém diarreia, **cólicas intensas e tenesmo**. Geralmente não há pausa à noite, as fezes são pastosas ou líquido-pastosas e costumam conter sangue, muco e pus.

A anormalidade laboratorial mais comum é a anemia ferropriva por perda crônica de sangue. Nas colites extensas pode haver hipoalbuminemia devido à perda de proteína por exsudação a partir de um cólon inflamado. Junto à redução na síntese hepática de albumina, comumente vista nos estados inflamatórios sistêmicos, esta última alteração pode justificar uma hipoalbuminemia profunda! Em pacientes “mais inflamados sistemicamente” costuma haver leucocitose com desvio.

As manifestações extraintestinais da RCU são mais frequentes nas formas extensas da doença (além da flexura esplênica) e serão descritas adiante.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: DOENÇA DE CROHN

As características clínicas mais comuns da doença de Crohn são as de uma ileocolite:

- (1) **diarreia crônica invasiva associada à dor abdominal;**
- (2) **sintomas gerais como febre, anorexia e perda de peso;**
- (3) **massa palpável no quadrante inferior direito*;**
- (4) **doença perianal (FIGURA 7).**

(*) A existência de massa palpável no quadrante inferior direito pode representar, na DC, **uma alça intestinal edemaciada, de diâmetro bastante aumentado, geralmente dolorosa à palpação, ou um abscesso intra-abdominal.**



Fig. 7: Lesões perianais na doença de Crohn – caso presente num paciente com diarreia invasiva, define o diagnóstico diferencial com a RCU.

Evidentemente, os sintomas da DC variam em função de sua localização no trato gastrointestinal: (a) as manifestações de uma colite de Crohn são muito semelhantes às da colite ulcerativa (RCU), já descritas acima;

(b) o acometimento extenso e crônico do intestino delgado geralmente cursa com **síndrome disabsortiva grave**, seguida por desnutrição e debilidade crônica;

(c) a DC gastroduodenal imita a doença ulcerosa péptica.

As manifestações extraintestinais da DC são semelhantes às da RCU e tendem a ser mais frequentes nos pacientes com comprometimento colônico. Elas serão descritas adiante.

COMPLICAÇÕES DAS DII

1- Sangramentos

A pesquisa de sangue oculto é geralmente positiva em pacientes com DC, mas sangramentos macroscópicos (hematoquezia) são muito mais frequentes na RCU do que na DC.

Sangramentos visíveis na DC são mais comuns na colite de Crohn do que na ileocolite: 50% *versus* < 25%. Sangramentos maciços são raros na DC.

2- Megacólon Tóxico / Perfuração / Peritonite

O megacólon tóxico ocorre quando a inflamação compromete a camada muscular, levando à perda de seu tônus intrínseco e conseqüente adelgaçamento da parede intestinal. Todo o cólon (ou segmentos dele) pode se dilatar... Em geral, a dilatação colônica predomina no *transverso* e no *cólon direito*.

Uma dilatação colônica com **diâmetro superior a 6 cm** na radiografia simples de abdome, quando associada à dor abdominal (espontânea ou à descompressão), febre alta e diminuição da peristalse, é diagnóstica de megacólon tóxico.

Confira na tabela abaixo os critérios diagnósticos desta condição:

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MEGACÓLON TÓXICO

Evidências radiográficas de distensão colônica (> 6 cm)

Pelo menos 3 dos seguintes critérios:

- Febre > 38°C
- Frequência cardíaca > 120 bpm/min
- Leucocitose com neutrofilia
- Anemia

Além dos critérios acima, pelo menos 1 dos seguintes:

- Desidratação
- Alteração do nível de consciência
- Distúrbios eletrolíticos
- Hipotensão arterial

As radiografias mostram acúmulo intraluminal de gás, num cólon dilatado. Eventualmente há ar dentro da parede intestinal (*pneumatose intestinal*)!

Obs.: Os agentes que provocam hipomotilidade, muitas vezes usados para tratar a diarreia da colite (codeína, anticolinérgicos etc.), devem ser evitados, pois podem precipitar esta complicação.

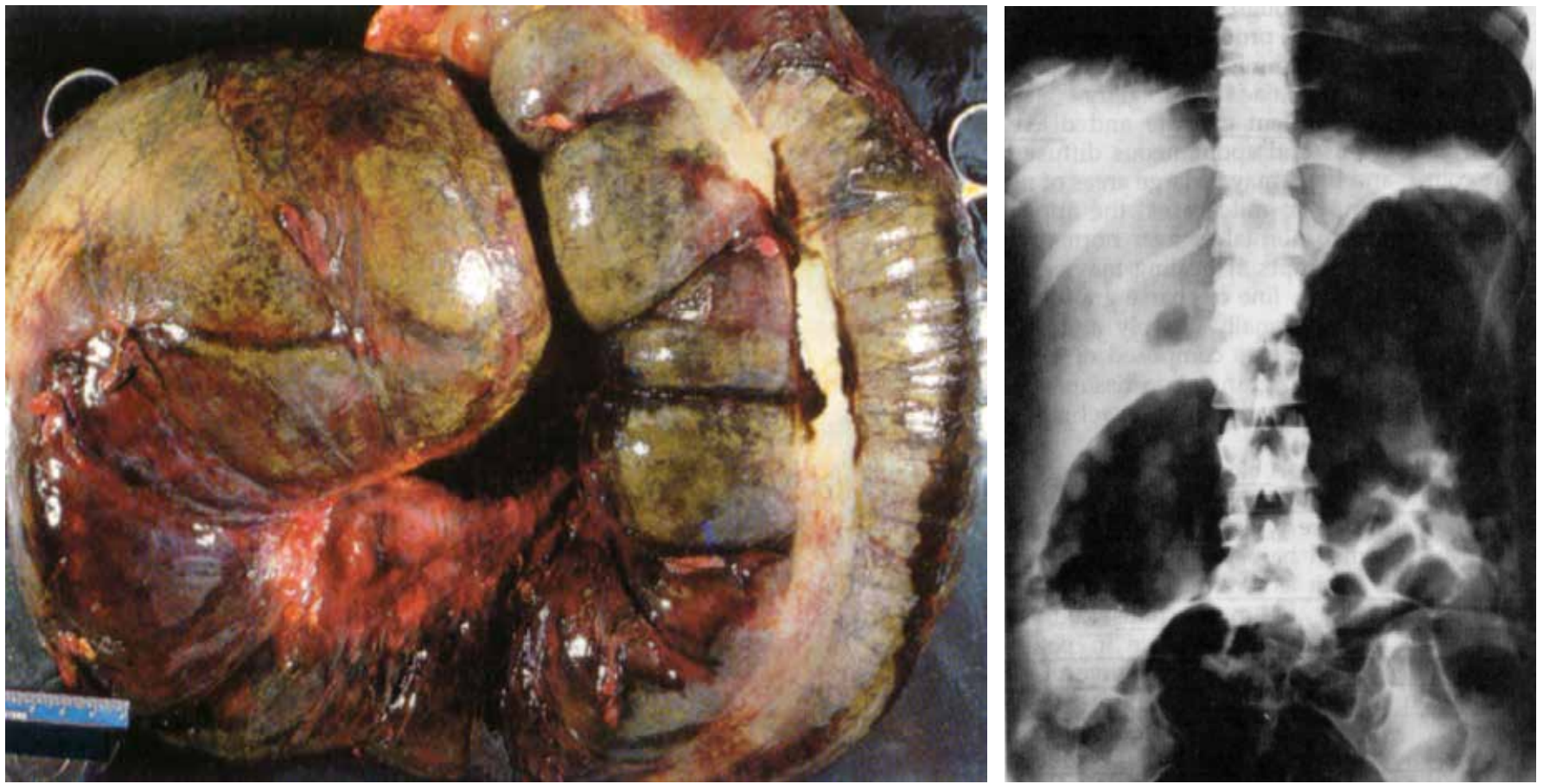


Fig. 8: Megacólon tóxico. Peça (à esquerda); RX (à direita).

Como resultado do enfraquecimento da parede intestinal, as complicações do megacólon incluem **perfuração e peritonite séptica**.

Mesmo que não esteja presente uma dilatação importante, a presença de sintomas como dor abdominal espontânea e à descompressão, febre alta e leucocitose contínua indicando colite grave, com risco de perfuração e peritonite.

O megacólon tóxico deve ser temido em todo paciente com colite grave.

Indivíduos com colite grave devem ser cuidadosamente acompanhados para detecção de dilatação colônica ou mesmo de ar na cavidade peritoneal.

O megacólon tóxico deve ser tratado de forma clínica intensiva, logo nos primeiros estágios (ver adiante). A ausência de resposta em 12 a 24h pode indicar colectomia, evitando a alta morbimortalidade de uma perfuração.

Antigamente se achava que o megacólon ocorria apenas em pacientes com DC. Hoje, sabe-se que ele também pode complicar a RCU ou mesmo outras formas de colite, como a infecciosa. Veja a seguir as principais entidades que podem cursar com megacólon tóxico...

3- Estenoses

As estenoses costumam resultar do comprometimento repetitivo e grave dos planos profundos da parede intestinal e, por isso são mais comuns na DC. Como já dito, se houver estenose intestinal, predominam os sintomas de uma obstrução parcial, como cólicas e distensão abdominal pós-prandiais, constipação/diarreia paradoxal e massa palpável (refletindo ou uma alça intestinal de diâmetro aumentado, geralmente dolorosa à palpação, ou um abscesso intra-abdominal).

CAUSAS DE MEGACÓLON TÓXICO

INFECCIOSAS

Bacterianas:

- *Clostridium difficile*
- *Salmonella* (tifoide e não tifoide)
- *Shigella*
- *Campylobacter*
- *Yersinia*

Parasitárias:

- *Entamoeba histolytica*
- *Cryptosporidium*

Virais:

- Citomegalovírus

INFLAMATÓRIAS

- Retocolite ulcerativa
- Doença de Crohn (colite)

OUTRAS

- Colite pseudomembranosa
- Sarcoma de Kaposi
- Colite isquêmica
- Vólvulos
- Neoplasia obstrutiva de cólon

4- Fístulas

As fístulas transmurais são típicas da DC e podem resultar em **massas inflamatórias e abscessos**, quando se estendem para as estruturas adjacentes.

As fístulas mais comumente encontradas na DC são:

- (1) enteroentéricas
- (2) enterovesicais
- (3) enteromesentéricas
- (4) enterocutâneas
- (5) retovaginais
- (6) fístulas e abscessos perianais

Uma forma clássica de apresentação da DC é aquela na qual um paciente que foi submetido a uma apendicectomia (diagnóstico equivocado de apendicite, quando na verdade o

que ele tem é DC) evolui no pós-operatório com uma fistula enterocutânea proveniente da região manipulada durante o ato operatório...

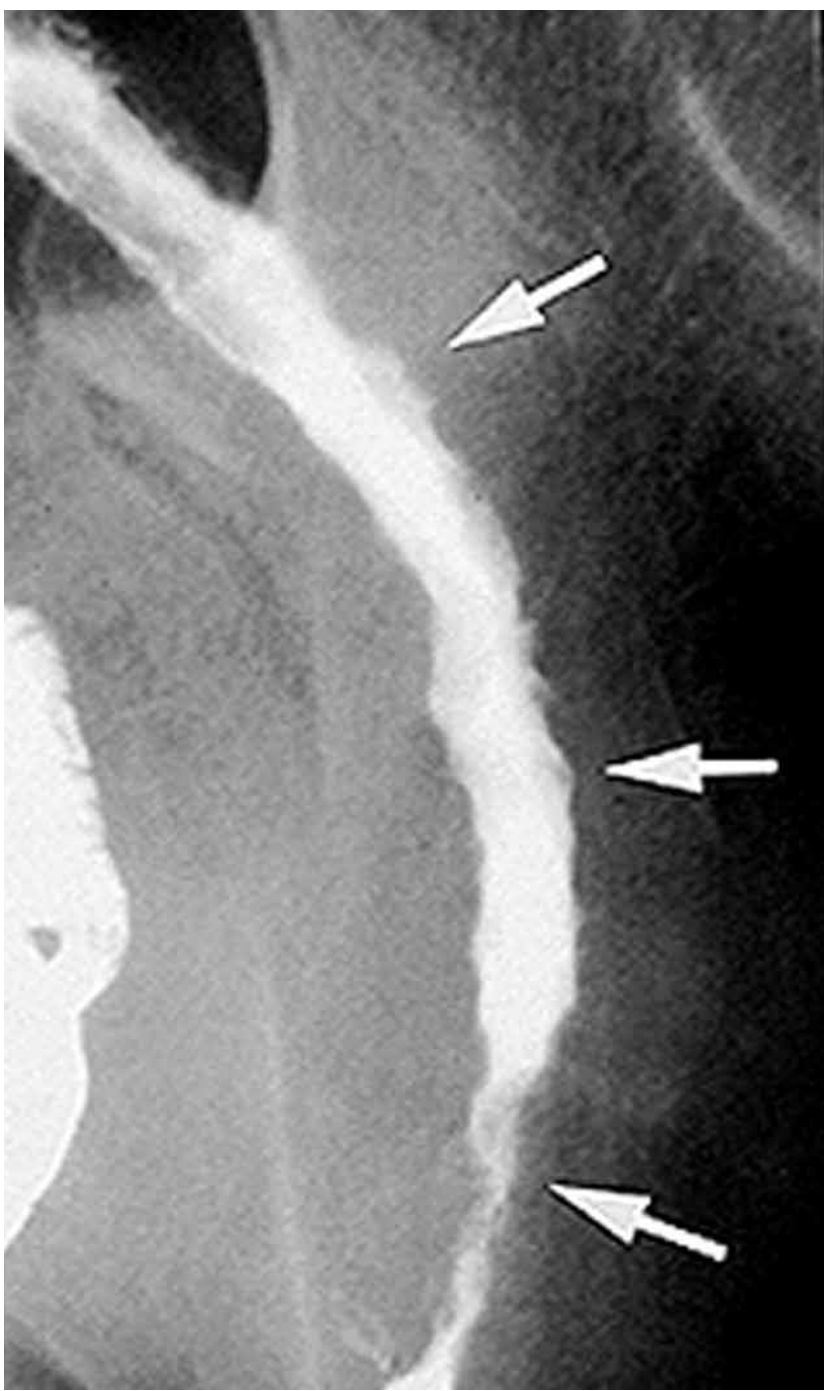


Fig. 9: Estenose de íleo na DC.



Fig. 10: Estenoses segmentares de cólon ascendente na DC.

5- Câncer

Não raramente o câncer colorretal complica uma RCU, na dependência de 2 fatores:

- extensão do acometimento da mucosa
- duração da doença

A DC também pode aumentar a incidência de adenocarcinoma intestinal, e os mesmos fatores de risco estão envolvidos (extensão e duração), embora esta relação não seja tão evidente como ocorre com a RCU.

5.1- RCU x Câncer

O adenocarcinoma colorretal pode ocorrer em pacientes com RCU de longa duração (> 8 anos). O risco parece ser ainda maior quando existe *colangite esclerosante associada*!

A gravidade do episódio inicial não é fator de risco para o câncer de cólon.

A displasia da mucosa, lesão precursora, pode ser identificada em biópsias guiadas por colonoscopia, e deve ser diferenciada das alterações inflamatórias e regenerativas. Quando houver dúvida na interpretação histopatológica, repetidas biópsias e um tratamento clínico agressivo deverão ser considerados.

Uma displasia epitelial confirmada constitui indicação de colectomia, pois processos malignos são frequentemente identificados em pontos diferentes dos da displasia. Atualmente se recomenda, para a RCU de longa duração, a realização de exames periódicos para detecção precoce de displasias e neoplasias.

Colonoscopias e biópsias “de vigilância”, realizadas em toda a extensão do cólon, deverão ser iniciadas depois de oito anos de vigência da RCU, e repetidas a cada um a dois anos. O achado de *displasia* indica repetição do exame, e a confirmação, como já dito, indica colectomia.

Na RCU, as displasias e os cânceres podem ocorrer na mucosa normal (plana), na mucosa ulcerada, numa área de estenose, ou num pólipolo ou massa. O achado de displasia numa lesão nodular ou polipoide tem alta associação com a existência concomitante de câncer (50%).

5.2- DC x Câncer

Como já dito, a DC também pode aumentar a incidência de adenocarcinoma colorretal, e os mesmos fatores de risco estão envolvidos (extensão e duração). A *magnitude* do risco não é tão alta como na RCU, porém, a mesma conduta profilática (colono a cada 1-2 anos após 8 anos de doença) é recomendada...

Pacientes com DC inativa que evoluem com sangramentos, sintomas de obstrução etc, devem ser prontamente avaliados para a possibilidade de surgimento de câncer intestinal...

Obs.: Em pacientes com DII, também há um pequeno aumento da incidência de leucemia, linfoma e carcinoma de vias biliares.

FATORES DE RISCO

Extensão da porção acometida.
Doença com duração superior a 8 anos.

VIGILÂNCIA

Início após 8 anos de doença.
Colonoscopia a cada 1-2 anos

ALERTA

Displasia de baixo grau (exige confirmação e seguimento por 3 a 6 meses).

INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Displasia de alto grau, confirmada.
Displasia associada à Lesão ou Massa (DALM).
Câncer.

SAIBA MAIS...**DII e gravidez**

Mulheres em idade fértil, portadoras de uma DII, têm níveis de fertilidade idênticos à média da população normal. A incidência de complicações gestacionais está relacionada ao grau de atividade da doença. Logo, é muito importante um adequado controle clínico em toda paciente que pretenda engravidar. Por outro lado, os efeitos da gravidez sobre as DII são variáveis: se tanto a RCU quanto a DC estiverem inativas ao tempo da concepção, não parece haver qualquer aumento no risco de recidiva. Mas, se a RCU estiver em atividade, sua tendência é piorar ao longo do período gestacional... A DC parece ter um curso independente do ciclo gravídico... A utilização de sulfassalazina e corticoides na gravidez não é contraindicada, uma vez que o risco da doença ativa é bem maior que o risco de complicações por estas drogas... Contudo, deve-se ter o cuidado de repor ácido fólico (1 mg 2x dia), se possível, desde o período pré-concepção, pois a sulfassalazina interfere com a absorção desta substância. O uso de azatioprina ou 6-MP está associado a aumento no risco de malformação fetal...

MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais DAS DII**1- Manifestações Articulares**

Cerca de 25% dos pacientes com DII apresentam manifestações articulares, que podem variar desde artralguas até artrite aguda, com dor e edema articular.

As manifestações articulares podem ter qualquer padrão de acometimento, seja **periférico** (mono ou poliarticular) ou **central** (espondilite), e qualquer articulação pode ser acometida, embora o joelho, tornozelo e punho sejam as mais afetadas. A artrite não é deformante, muitas vezes tem caráter **migratório**, semelhante à febre reumática, e o líquido sinovial revela apenas o processo inflamatório.

A artrite é mais comumente encontrada em pacientes com acometimento do cólon (RCU ou DC do cólon) do que em pacientes com doença exclusiva do delgado (enterite regional).

Tipicamente, a oligoartrite periférica (principalmente em grandes articulações de membros inferiores) tem correlação com a atividade da

doença, podendo, em alguns casos, precedê-la. **Ao contrário, a espondilite não está relacionada à intensidade da doença intestinal subjacente.** Assim como acontece no grupo das espondiloartrites soronegativas, portadores de DII que desenvolvem sacroileíte têm maior chance de apresentar HLA-B27 positivo.

2- Manifestações Cutaneomucosas

Cerca de 15% dos pacientes com DII desenvolvem manifestações cutâneas e, da mesma forma que na artrite, elas são mais comuns em pacientes com doença do cólon. São elas:

(1) eritema nodoso – paniculite. APRESENTA correlação com a intensidade da doença intestinal e é mais comum em mulheres (**FIGURA 11**).



Fig. 11: Eritema nodoso na DC.

(2) pioderma gangrenoso – lesão ulcerativa relativamente indolor, que geralmente cura com cicatrização. É mais comum na RCU, e **NÃO APRESENTA** correlação com a atividade da doença intestinal (**FIGURA 12**).



Fig. 12: Pioderma gangrenoso na DC.

(3) lesões labiais e úlceras aftosas orais (estomatite).

3- Manifestações Oculares

As manifestações oculares ocorrem em 5% dos pacientes com DII, e incluem uveíte, conjuntivite e episclerite. Com exceção da uveíte, também se correlacionam com a atividade da doença de base e melhoram substancialmente com colectomia realizada por outras indicações. Há associação com HLA-B27.

Sempre associados à atividade da doença intestinal:

- Artrite periférica
- Eritema nodoso
- Episclerite

Em geral *Não* associados à atividade da doença intestinal:

- Espondilite anquilosante
- Pioderma gangrenoso
- Uveíte

SAIBA MAIS...

O mecanismo fisiopatogênico das manifestações inflamatórias extraintestinais é a migração de leucócitos autorreativos, ativados no intestino inflamado, os quais se tornam “células residentes” no interstício dos órgãos-alvo acometidos...

4- Manifestações Hepáticas e Biliares

(Hepatite Focal / Esteatose / Pericolangite / Colangite Esclerosante/ Cirrose Biliar / Câncer)

As anormalidades das “provas de função hepática” (aminotransferases, fosfatase alcalina etc.) são bastante comuns em pacientes com DII e representam, na maioria das vezes, **hepatite focal** ou **esteatose hepática**. Os fatores que favorecem esteatose são a desnutrição e a terapia com corticoides. Estas lesões não são progressivas e geralmente envolvem com a melhora da doença de base.

Muitas anormalidades inflamatórias das vias biliares podem acompanhar as DII, desde **pericolangite** até **colangite esclerosante** com **cirrose biliar associada**.

A **pericolangite** (*triadite portal*) é uma inflamação dos canalículos biliares intra-hepáticos, não progressiva, e que se manifesta geralmente por discreta elevação da fosfatase alcalina. Costuma ser clinicamente inaparente, a bilirrubina permanece normal, e a inflamação se restringe às tríades portais.

A **colangite esclerosante** é mais rara nas DII (3%) e representa uma forma progressiva de inflamação das vias biliares, que acomete a árvore biliar intra e/ou extra-hepática, e que pode produzir graus variáveis de obstrução biliar. Clinicamente, a colangite esclerosante

pode se manifestar como icterícia assintomática ou episódios intermitentes de colangite. Os níveis de aminotransferases e fosfatase alcalina geralmente estão muito elevados, e o diagnóstico deve ser dado ou por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica ou por colangiografia trans-hepática. **A doença é progressiva independentemente do curso da DII.** Não há tratamento que comprovadamente modifique a história natural da doença, embora o ácido ursodesoxicólico seja usado com resultados controversos. Pacientes com hipertensão portal de difícil controle, ascite refratária, encefalopatia hepática, desnutrição grave e/ou episódios recorrentes de colangite supurativa são candidatos ao transplante hepático. **É importante lembrar que a presença de colangite esclerosante é o principal fator de risco para o surgimento de colangiocarcinoma**, sendo que este pode surgir em qualquer fase da evolução da doença e constitui contraindicação formal para a realização de transplante hepático.

Pacientes com DII que desenvolvem obstrução biliar extra-hepática podem apresentar tanto colangiocarcinoma quanto colangite esclerosante.

5- Manifestações Renais

(Cálculos de Oxalato de Cálcio / Cálculos de Ácido Úrico / Uropatia Obstrutiva)

Os **cálculos renais de oxalato de cálcio** são uma complicação potencial de qualquer condição que determine má absorção (esteatorreia) e resultam de **hiperoxalúria**: o cálcio alimentar, em condições normais, se liga ao oxalato dentro da luz intestinal, num composto pouco absorvível pela mucosa do delgado, que acaba sendo eliminado nas fezes. Quando existe má absorção, grande parte do cálcio passa a se ligar aos ácidos graxos, deixando o oxalato livre para ser absorvido. A hiperoxalemia justifica a hiperoxalúria, e a hiperoxalúria justifica a formação acelerada de cálculos renais compostos de oxalato de cálcio.

Perceber: como o estado de má absorção só ocorre por comprometimento do delgado (lesão ileal), os cálculos oxalato de cálcio são uma complicação particular da enterite de Crohn...

Os **cálculos de ácido úrico** também são mais frequentes nos pacientes com DII, relacionando-se mais frequentemente à desidratação em pacientes com diarreia ou ileostomia.

A DC ileal (enterite de Crohn), com muita frequência, se complica com a formação de **fístulas** para a bexiga, em associação a comunicações ileossigmoidovesicais. Tais fístulas costumam se manifestar por polaciúria, disúria, piúria e cistites recorrentes.

6- Manifestações Ósseas

As DII costumam cursar com osteoporose e osteomalácia. A osteoporose é uma complicação frequente da corticoterapia prolongada,

mas também se deve à redução da absorção intestinal de vit. D e cálcio.

7- Distúrbios Nutricionais e Metabólicos

Perda de peso, retardo do crescimento em crianças, enteropatia perdedora de proteínas, desnutrição com hipoalbuminemia e deficiências vitamínicas (mais na DC), são manifestações comuns das DII.

8- Manifestações Tromboembólicas

Alguns pacientes com doença intestinal inflamatória desenvolvem um estado de hipercoagulabilidade, manifesto como trombose venosa profunda e, eventualmente, embolia pulmonar, acidente vascular encefálico ou embolia arterial. Redução dos níveis de proteína S e antitrombina III, assim como aumento dos níveis de fator VIII, V e I (fibrinogênio), são alterações que podem justificar esta grave complicação.

DIAGNÓSTICO DAS DII

COMO CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO DA RETOCOLITE (RCU)?

A **retossigmoidoscopia com biópsias** é o exame de escolha! Praticamente todos os pacientes apresentam lesão inflamatória do reto (proctite), e a maioria também do cólon sigmoide (proctossigmoidite). Encontraremos um comprometimento uniforme e contínuo, manifesto por perda do padrão vascular da mucosa, exsudatos, friabilidade, ulcerações, granulosidade e, nos casos de doença de longa data, os pseudopólipos. A **colonoscopia com biópsias** é indicada na suspeita de doença grave (mais de 6 evacuações diárias ou sinais sistêmicos), embora seja contraindicada na suspeita de megacólon tóxico. O histopatológico revela distorção das criptas, infiltrado inflamatório mononuclear (linfoplasmocitário) na lâmina própria e abscesso das criptas com acúmulo de neutrófilos no epitélio.

COMO CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CROHN (DC)?

A **ileocolonoscopia com biópsias** é o exame de escolha! A grande maioria dos pacientes com doença de Crohn apresenta acometimento do íleo terminal e do cólon ascendente ou ceco. As sondas de colonoscopia atualmente podem penetrar no íleo terminal para colher biópsias. Encontraremos um comprometimento salteado (áreas doentes alternadas com áreas sãs), manifesto por úlceras aftosas que, quando coalescentes, dão o aspecto de “pedras de calçamento (paralelepípedo)”. O histopatológico é semelhante ao encontrado na RCU, porém, podem ser encontrados granulomas não caseosos, que no contexto apropriado são patognomônicos de Crohn.

Métodos de imagem também são muito úteis, pois revelam de forma não invasiva a extensão

do acometimento digestivo, podendo detectar também complicações (ex.: obstrução intestinal, fístulas internas). Os dois exames de imagem mais utilizados no passado eram o *clister opaco* e o *trânsito de delgado*.

Um clister opaco contrastado com ar (duplo contraste) pode revelar:

Na RCU:

- (1) **ausência de haustos**
- (2) **granularidade difusa em áreas contíguas**
- (3) **ulcerações superficiais**
- (4) **pseudopólipos**
- (5) **cólon em aspecto tubular** (cano de chumbo)

Na DC:

- (1) **ulcerações assimétricas e focais**
- (2) **fístulas**
- (3) **preservação do reto**
- (4) **íleo terminal comprometido, com refluxo do bário**

O trânsito de delgado ou enteróclise (exame contrastado do delgado) era classicamente utilizado para demonstrar a extensão do acometimento do delgado pela DC, mas não tem valor na RCU desacompanhada de ileíte de refluxo.

Nos dias de hoje, entretanto, métodos mais acurados como a **entero-TC** ou a **entero-RNM** (TC ou RNM com contraste oral + venoso, respectivamente) são preferíveis. Tais métodos identificam áreas de parede intestinal “doente” (aumento de espessura, hipercaptação focal de contraste), sendo obtidos de forma mais rápida do que um trânsito de delgado, além de garantir a visualização de TODO o tubo digestivo (delgado + cólon).

Alguns marcadores sorológicos podem nos auxiliar no diagnóstico de qual variedade de doença inflamatória intestinal encontra-se presente em determinado indivíduo... O p-ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilo, padrão perinuclear de imunofluorescência) está presente em cerca de 60-70% dos pacientes com RCU e em apenas 5-10% de pacientes com DC. A presença deste autoanticorpo relaciona-se mais frequentemente com pancolite, cirurgia precoce e evolução para colangite esclerosante primária (isto é, ele indica um pior prognóstico). Os anticorpos ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae*) são encontrados em cerca de 60-70% de indivíduos com a DC e em 10-15% de pacientes com RCU.

Recentemente, outros 2 anticorpos foram incorporados como auxiliares sorológicos na diferenciação entre DC e RCU – estamos falando do **anti-OmpC** (antiporina) e **anti-CBir1** (antiflagelina). Ambos estão mais associados à DC, e parecem predizer um pior prognóstico nesta condição...

As solicitações destes anticorpos têm sido empregadas na abordagem diagnóstica inicial da doença intestinal inflamatória, sobretudo naqueles pacientes que apresentam colite indeterminada. Observem as seguintes combinações:

ASCA (+) / p-ANCA (-): 97% de especificidade e 49% de sensibilidade para o diagnóstico de DC.

ASCA (-) / p-ANCA (+): 97% de especificidade e 57% de sensibilidade para o diagnóstico de RCU.

Anti-OmpC (+) e anti-CBir1 (+): sugestivo de DC.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Síndrome do Cólon Irritável

Os pacientes com esta síndrome não se apresentam com características “inflamatórias”. O clister opaco e a sigmoidoscopia (com biópsia) são normais. A persistência dos sintomas, apesar da instituição do tratamento específico, sobretudo na presença de perda de peso, sangramento retal (muitas vezes atribuído às hemorroidas) e história familiar de DII indicam uma investigação mais aprofundada.

Infecção Entérica

As gastroenterites por vírus duram pouco e em geral não são inflamatórias. A maioria das infecções entéricas bacterianas é autolimitada, também durando pouco (aguda), e a minoria delas é inflamatória. Entretanto, em determinados casos, uma infecção bacteriana pode determinar diarreia inflamatória, com sangue, muco e pus, e uma mucosa de aspecto endoscópico indistinguível das DII.

Os principais exemplos são:

Salmonella

Shigella

Campylobacter jejuni

Clostridium difficile (*Colite Pseudomembranosa*)

Yersinia enterocolitica

A **amebíase** pode se apresentar com diarreia, sangramento retal e um aspecto endoscópico semelhante ao das DII, o que faz da procura de cistos, trofozoítas ou antígenos de ameba em fezes frescas um exame importante.

A **tuberculose intestinal** produz, de maneira característica, estenoses no íleo terminal, ceco e cólon ascendente. A inflamação granulomatosa produzida pelo BK pode ser indistinguível histologicamente da DC, tornando necessárias colorações e culturas.

Apendicite

Ocasionalmente uma DC de início muito agudo é diagnosticada quando de uma laparotomia indicada por suspeita de apendicite.

Hemorroidas

Um sangramento retal persistente não deverá ser atribuído a hemorroidas, a menos que uma sigmoidoscopia exclua DII.

Carcinoma de Cólon

O câncer de cólon também pode se apresentar com sintomas crônicos e sangramento retal intermitente.

Linfoma Intestinal

O linfoma intestinal pode ser difícil de distinguir da DC, frequentemente exigindo um diagnóstico cirúrgico.

Colite Colágena

Mais comum em mulheres de meia-idade, é caracterizada clinicamente por um quadro de diarreia aquosa crônica. A colonoscopia pode ser normal, ou revelar inflamação leve. O diagnóstico é dado pela biópsia, que mostra a presença de depósitos espessos de colágeno logo abaixo do epitélio.

Outros

- **enterite por radiação** (história)
- **tratamento com AINEs, ouro e quimioterapia** (história)
- **gastroenterite eosinofílica** (eosinofilia periférica e biópsia típica)
- **doença celíaca** (padrão difuso e proximal)
- **colite isquêmica** (idosos com múltiplas comorbidades)

T RATAMENTO DAS DII

A despeito das diferenças que existem entre as duas DII (DC e RCU), os mesmos medicamentos são usados no tratamento de ambas. Como se tratam de patologias *idiopáticas*, não existe uma terapia específica, haja vista que não conhecemos sua exata etiologia... Assim, as principais drogas úteis para o controle geral do processo inflamatório associado a essas doenças são: (1) derivados do ácido 5-aminosalicílico (5-ASA); (2) glicocorticoides; (3) imunomoduladores; e (4) agentes “biológicos”. A seguir descreveremos cada grupo isoladamente. Depois, abordaremos as estratégias preconizadas para cada doença individual.

CONHECENDO O ARSENAL TERAPÊUTICO...

1) Derivados do 5-ASA

O **ácido 5-aminosalicílico** é um anti-inflamatório de ação TÓPICA na mucosa intestinal. Ele é prontamente absorvido ao longo do delgado, porém, não possui absorção colônica significativa. Logo, diferentes formulações do 5-ASA (os “derivados” do 5-ASA) foram criadas com o intuito de “entregar” o medicamento especificamente ao cólon, ao íleo terminal ou então a todo o intestino, tentando minimizar sua absorção sistêmica! Essas drogas podem ser usadas tanto na *indução da remissão* quanto na *manutenção da remissão*. Diversos mecanismos anti-inflamatórios são descritos, a saber:

- (a) Inibição da cascata do ácido aracdônico envolvendo as vias da cicloxigenase, lipoxigenase e do fator ativador de plaquetas.
- (b) Inibição da produção de radicais livres.
- (c) Inibição da função linfomonocitária e da

produção de imunoglobulinas pelos plasmócitos.
(d) Inibição da produção de interleucina-1.

Os efeitos colaterais são incomuns. Os principais são: *náuseas, rash cutâneo, diarreia, pancreatite e nefrite intersticial aguda*.

Existem dois tipos básicos de derivados do 5-ASA: (1) compostos não ligados a radicais de “sulfa” (mesalamina, também chamada de mesalazina); (2) compostos ligados a radicais de “sulfa” (sulfasalazina, olsalazina e balsalazina).

No grupo dos *compostos não ligados à sulfa*, dispomos de diferentes formulações galênicas de mesalamina. **Asacol**, **Apriso** e **Lialda** são drogas onde a mesalamina está ligada a resinas que se dissolvem somente quando o pH do meio gira em torno de 6.0-7.0, ou seja, a dissolução do comprimido e liberação da mesalamina ocorre predominantemente ao nível do íleo terminal e ceco/cólon ascendente. O **Lialda** possui ainda um sistema de “matriz-múltipla” em sua resina, o que garante a liberação gradual da mesalamina a partir do íleo terminal até o final do cólon. Já o **Pentasa** é uma formulação que libera a mesalamina ao longo de todo o tubo digestivo (delgado + cólon), de maneira constante.

A mesalamina também pode ser ministrada pela **via retal** quando o paciente apresentar apenas colite distal (proctite ou proctossigmoidite). Inclusive, com essa estratégia podem ser empregadas doses bem mais altas do medicamento, com baixíssimo risco de efeitos colaterais... Temos, por exemplo, o supositório **Canasa** (1.000 mg de 5-ASA) e o clister **Rowasa** (4 g/60 ml).

Os *compostos ligados à sulfa* têm como diferencial o fato de que o radical sulfa os permite atravessar o intestino delgado sem sofrer metabolização e absorção. A ligação com o radical é desfeita apenas por ação das bactérias da microbiota colônica, logo, o paciente toma o medicamento pela via oral, mas este só começa a agir no cólon (onde, vale lembrar, não ocorre absorção do 5-ASA)... A **olsalazina** contém duas moléculas de 5-ASA ligadas por uma ponte sulfídica. A **balsalazina** contém uma molécula de 5-ASA ligada a um radical inerte (4-aminobenzoil-beta-alanina). Já a **sulfasalazina** é formada pela ligação do 5-ASA ao antimicrobiano *sulfapiridina*.

A sulfapiridina não exerce ação anti-inflamatória, e é prontamente absorvida pela mucosa colônica! Na realidade, atribui-se a ela os efeitos colaterais sistêmicos da sulfasalazina, que ocorrem em **15-30%** dos usuários. Estes paraefeitos podem ser “dose-dependentes”, como *náusea, cefaleia, leucopenia, oligoespermia e antagonismo do foltado*, ou “dose-independentes” (alergia ou idiosincrasia), como *febre, rash, anemia hemolítica, neutropenia, agravamento da colite, hepatite, pancreatite e pneumonite*. Pelos inconvenientes descritos, nos dias de hoje a sulfasalazina vem sendo cada vez menos utilizada... É importante salientar que usuários dessa droga devem fazer

reposição de ácido fólico (1 mg/dia), pois as sulfas produzem *inibição competitiva* da absorção intestinal de folato.

2) Glicocorticoides

Os glicocorticoides DEVEM SER USADOS APENAS PARA INDUÇÃO DA REMISSÃO NAS DII MODERADAS A GRAVES, VISANDO A RÁPIDA MELHORA DA INFLAMAÇÃO! Seu uso por períodos prolongados deve ser evitado, se possível, pois a relação risco-benefício se torna bastante desfavorável (são muitos os efeitos colaterais, e existem medicamentos melhores para manutenção da remissão). Podem ser feitos pela via intravenosa, oral ou retal, dependendo das circunstâncias clínicas.

A via *intravenosa* é reservada aos casos mais graves, aqueles onde a inflamação intestinal é intensa (impossibilitando o uso da via oral) e, principalmente, quando existem sinais e sintomas de inflamação sistêmica exuberante. As drogas comumente empregadas são a **hidrocortisona** e a **metilprednisolona** (ministradas de 6/6h ou em infusão contínua). Por esta via, mesmo o uso de curta duração já se associa a uma série de paraefeitos incômodos, como por exemplo: *alterações do humor, insônia, disglycemia, HAS, acne, ganho de peso e edema (retenção hidrossalina), dispepsia e facies cushingoide*.

Pela via *oral* podemos utilizar a tradicional prednisona, porém, atualmente prefere-se a **budesonida**, um glicocorticoide com potente ação anti-inflamatória TÓPICA que apresenta como vantagem o fato de possuir um grande *efeito de primeira passagem hepática*, isto é, ainda que a budesonida seja absorvida na mucosa intestinal, o fígado se encarrega de inativar a maior parte do medicamento antes que ele atinja a circulação sistêmica!!! Desse modo, por exercer menor efeito sistêmico que os demais glicocorticoides, a budesonida acarreta menos efeitos colaterais e promove pouca ou nenhuma inibição do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal...

Existem duas formulações particularmente interessantes de budesonida: (1) **Entocort**, um comprimido de liberação controlada que “entrega” a budesonida especificamente ao íleo terminal/cólon proximal – ÚTIL NA DC; (2) **Uceris**, um comprimido que só se dissolve quando o pH do meio é maior que 7, liberando a budesonida exclusivamente no cólon – ÚTIL NA RCU (OU NA “COLITE DE CROHN” ISOLADA).

A via *retal* pode empregar supositórios, “espumas” ou enemas de hidrocortisona. Esta via é preferível nos pacientes que apresentam apenas doença colônica distal (proctite ou proctossigmoidite).

3) Imunomoduladores

Os principais são as *tiopurinas*: **azatioprina** e **mercaptopurina**. Essas drogas são empregadas em portadores de DII moderada a grave (DC ou RCU) em combinação com um agente

anti-TNF (ver adiante, em “biológicos”) ou em pacientes que não conseguem reduzir a dose de glicocorticoide sem apresentar exacerbação (“corticodependência”). Neste último caso, os imunomoduladores são prescritos para permitir o *desmame* do glicocorticoide, garantindo a manutenção da remissão (sendo posteriormente mantidos em monoterapia).

A azatioprina é uma pró-droga convertida *in vivo* em mercaptopurina. O metabólito ativo da mercaptopurina é a 6-tioguanina. Efeitos colaterais são observados em **15%** dos usuários, podendo ser de natureza alérgica (febre, *rash* e artralgia) e não alérgica (náuseas, vômitos, pancreatite, hepatite, mielotoxicidade e infecções oportunistas – ex.: infecção primária grave por EBV em indivíduos não previamente expostos a este vírus). Outro problema relacionado às tiopurinas é o risco de câncer! Estima-se que 1 a cada 1.000 pacientes-ano desenvolva *linfoma não Hodgkin* com o uso dessas drogas, sendo também relatado um aumento no risco de *câncer de pele não melanoma* e *câncer de colo uterino* em mulheres HPV+.

A monitorização dos níveis séricos de 6-tioguanina é controversa e não padronizada. Por outro lado, todo paciente que vai usar tiopurinas deve antes **dosar a atividade da TPMT (Tiopurina Metiltransferase)**, enzima responsável pela metabolização da 6-tioguanina... Uma a cada 300 pessoas é homozigota para deficiência de TPMT, e nestes casos não devemos prescrever a medicação, pelo risco de mielotoxicidade e imunossupressão profunda.

O **metotrexate** é considerado um imunomodulador de segunda linha no tratamento das DII, sendo reservado aos pacientes que não toleram as tiopurinas. Apesar de poder ser feito por qualquer via, prefere-se a via subcutânea (as vias oral e intramuscular apresentam absorção errática, e a via IV é mais tóxica). Seus principais efeitos colaterais são *náuseas, vômitos, estomatite, infecções oportunistas, mielotoxicidade, fibrose hepática e pneumonite*. Usuários dessa droga devem fazer reposição de ácido fólico.

4) Agentes “Biológicos”

Este grupo é composto por anticorpos monoclonais *quiméricos* ou *humanizados* que têm como alvo moléculas essenciais para a cascata inflamatória. Atualmente, existem duas classes em uso clínico nas DII: (1) **agentes anti-TNF** e (2) **agentes anti-integrina**.

- Agentes Anti-TNF

O TNF-alfa é uma citocina imprescindível para a ativação dos linfócitos TH₁ (responsáveis pela resposta pró-inflamatória). Quatro bloqueadores específicos foram aprovados no tratamento das DII: *infiximab, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol*.

O **infiximab** é uma IgG monoclonal quimérica (75% humana/25% rato) de administração in-

travenosa. Reações adversas agudas são observadas em **5-10%** dos casos, sendo em geral leves (náuseas, cefaleia, tonteira, palpitações) e raramente graves (menos de 1% apresenta hipotensão, anafilaxia e/ou desconforto torácico intenso). No primeiro caso, a conduta é reduzir a velocidade de infusão e administrar sintomáticos, como antieméticos, analgésicos e anti-histamínicos. Nas reações mais graves a infusão deve ser interrompida, seguido de terapia de suporte conforme a necessidade (ex.: suplementação de O₂, hidrocortisona IV, epinefrina)... Um dos maiores problemas do infiximab é que seu uso prolongado faz com que *até 40% dos pacientes desenvolvam anticorpos anti-infiximab*, o que pode culminar em três desfechos: (1) menor duração do efeito terapêutico, (2) resistência ao infiximab, (3) “doença do soro” (síndrome multissistêmica causada pela deposição de imunocomplexos contendo infiximab em diferentes órgãos e tecidos).

Todas essas reações adversas ocorrem com menor frequência nos pacientes que fazem uso concomitante de imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina ou metotrexate). O risco de surgirem anticorpos anti-infiximab também pode ser adicionalmente reduzido (chegando a 10%) se antes da infusão for feita a profilaxia com glicocorticoide (ex.: 200 mg de hidrocortisona IV).

Adalimumab e **golimumab** são IgG’s monoclonais 100% humanas. Já o **certolizumab pegol** é “quase” totalmente humano (5% de sua porção Fab vem do rato). O diferencial deste último é o fato dele ser uma IgG monoclonal ligada ao Polietilenoglicol (PEG), o que garante níveis séricos mais estáveis. Os três são ministrados pela via subcutânea.

Os agentes anti-TNF de uso subcutâneo (adalimumab, golimumab e certolizumab) acarretam menos reações adversas agudas do que o infiximab (uso intravenoso). O risco de surgirem anticorpos contra esses medicamentos também é mais baixo, girando em torno de 5% (adalimumab e golimumab) e 10% (certolizumab).

Perceba que até agora só falamos sobre reações adversas AGUDAS (reações durante ou imediatamente após a infusão)... É muito importante compreender que, além dessas complicações, os agentes anti-TNF acarretam ainda outros parafeitos potencialmente muito graves.

Um sério problema atribuído a essas drogas é o risco aumentado de **infecções oportunistas por patógenos intracelulares**. *Tuberculose* (principal), *micoses profundas* (candidíase, histoplasmose e coccidioomicose), *nocardiose, listeriose e infecções virais* (HBV, EBV, varicela, herpes) podem provocar doença disseminada em usuários dessas medicações. Inclusive, antes de prescrever um agente anti-TNF é mandatório investigar a existência de Infecção Latente por Tuberculose (ILTB), realizando prova tuberculínica (PPD) e solicitando um raio X de tórax. Se presente, a

ILTB deve ser devidamente tratada antes de se iniciar o anti-TNF...

Outras complicações descritas são: (1) indução de autoanticorpos, como FAN e anti-DNA; (2) hepatopatia, que pode evoluir para falência hepática; (3) aumento na incidência de câncer, como tumores de pele não melanoma e linfoma não Hodgkin; (4) doença desmielinizante (ex.: neurite óptica, esclerose múltipla); (5) descompensação cardíaca. Cumpre ressaltar que, apesar de muitos pacientes desenvolverem FAN positivo e anti-DNA, a frequência de LES fármaco-induzido é baixa. O hepatograma deve ser monitorado, e ao menor sinal de hepatopatia o tratamento deve ser suspenso. O aumento no risco de linfoma parece expressivo somente quando o anti-TNF é feito em conjunto com um imunomodulador (ex.: azatioprina). Surto de doença desmielinizante induzidos por essas drogas são raríssimos e IC descompensada só acontece em quem possui cardiopatia prévia...

- Agentes Anti-Integrina

As integrinas são moléculas transmembrana expressas na superfície das células endoteliais e dos leucócitos. Anticorpos monoclonais especificamente direcionados contra elas são capazes de bloquear a interação entre as referidas células, inibindo, desse modo, o tráfego de leucócitos do intravascular para os tecidos, o que reduz a inflamação. Dois agentes foram aprovados no tratamento das DII: *natalizumab* e *vedolizumab*.

O **natalizumab** é um anticorpo monoclonal humanizado que ataca de forma genérica as integrinas do grupo “alfa-4”. Ele bloqueia o fluxo de células inflamatórias tanto no leito gastrointestinal quanto no leito cerebral. Apesar de ser eficaz em promover o controle da doença de Crohn (DII em que o natalizumab foi mais estudado), o fato de também inibir o tráfego leucocitário no leito cerebral acarreta importante aumento no risco de neuroinfecções oportunistas! O maior exemplo é a *Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva* (LEMP), condição associada à reativação do **vírus JC**. Este vírus infecta de forma assintomática a maioria das pessoas, permanecendo em estado latente no SNC. Estima-se que 1 a cada 250 pacientes IgG anti-JC+ acabem desenvolvendo LEMP após 18 meses de uso de natalizumab. Logo, esta medicação atualmente está restrita aos portadores de DC grave e refratária que têm IgG anti-JC *negativo*...

O **vedolizumab**, por sua vez, é um anticorpo monoclonal altamente específico para a integrina alfa-4/beta-7, bloqueando de forma seletiva o tráfego de leucócitos apenas no leito gastrointestinal. Assim, trata-se de um agente mais seguro do que o natalizumab em relação ao risco de neuroinfecção oportunista, porém, a experiência com seu uso ainda é limitada.

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

O objetivo é alcançar e manter a remissão completa em longo prazo. A escolha do esquema terapêutico depende dos sítios acometidos pela doença, sua extensão e gravidade, comorbidades associadas, idade e preferências do paciente. O início precoce de agentes “biológicos” deve ser considerado de maneira independente naqueles que possuem fatores de risco para doença mais agressiva (ver **Tabela**). O tabagismo deve ser abandonado, sempre.

Fatores de Risco para DC “agressiva”

– considerar início precoce de biológicos –

- Idade jovem
- Presença de doença perianal
- Presença de doença estenosante
- Necessidade de corticoterapia

DIETA. Pelo risco de desnutrição, a dieta deve ser bem equilibrada, idealmente sem qualquer restrição. Contudo, pacientes com queixas sugestivas de *intolerância à lactose* (ex.: flatulência excessiva) devem diminuir ou mesmo abolir a ingestão de laticínios. Na presença de sintomas de suboclusão intestinal crônica a dieta deve ser pobre em resíduos (ex.: sem frutas e vegetais crus). Pacientes submetidos à ressecção de > 100 cm do íleo evoluem invariavelmente com má absorção de gorduras. Para estes, uma dieta pobre em gorduras é recomendada, além de suplementação parenteral de vitamina B12 (indicada também na doença ileal extensa, mesmo sem ressecção). A **dieta enteral** (ministrada por cateter nasoentérico durante à noite) deve ser considerada em crianças com baixa ingestão oral e déficit de crescimento. A **Nutrição Parenteral Total (NPT)** pode ser indicada por curto prazo nos pacientes desnutridos e com doença grave em atividade, principalmente se os mesmos necessitarem de alguma intervenção cirúrgica. A NPT também é recomendada, em longo prazo, para os indivíduos submetidos a múltiplas ressecções cirúrgicas que evoluíram com a “síndrome do intestino curto”.

Na vigência de doença ileal extensa é comum o surgimento de má absorção de sais biliares. Isso provoca a “diarreia dos sais biliares”, cujo mecanismo é o efeito tóxico direto dessas substâncias sobre a mucosa do cólon (estímulo secretório). O tratamento é feito com quelantes orais de sais biliares, como colestiramina (2-4 g), colestipol (5 g) ou colesevelam (625 mg) 1-2x ao dia, antes das refeições. Por outro lado, nos casos de *ressecção ileal extensa* (> 100 cm), a perda acentuada de sais biliares pela total falta de absorção promove uma deficiência absoluta desses elementos (ruptura do ciclo entero-hepático de sais biliares), de modo que a diarreia passa a ser causada primariamente pela má absorção de gorduras (esteatorreia). Nesta circunstân-

cia, a melhora do quadro só será possível com a restrição de lipídios na dieta (os quelantes de sais biliares são ineficazes, e podem, paradoxalmente, agravar a diarreia)...

CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE. O primeiro passo na definição da terapia farmacológica é classificar a gravidade da doença. Para tanto, seguimos os preceitos expostos na **Tabela** abaixo.

DOENÇA LEVE A MODERADA. Tradicionalmente, recomenda-se a estratégia conhecida como “*step up*”, isto é, o tratamento começa com drogas menos potentes, passando-se para as mais potentes somente se houver intolerância ou refratariedade. A estratégia “*top down*” (começar com drogas mais potentes, passando para as menos potentes após controle clínico) não é recomendada na DC leve a moderada!



ATENÇÃO

Nos últimos anos surgiram controvérsias acerca da real eficácia dos derivados 5-ASA no tratamento da DC... Todavia, para muitos autores, essas drogas ainda representam a primeira escolha terapêutica na DC leve a moderada.

Assim, portadores de *ileíte* leve a moderada podem começar o tratamento com um derivado 5-ASA de liberação ileal (os mais estudados são **Pentasa** e **Asacol**). Os derivados 5-ASA ligados a radicais sulfa (sulfasalazina, olsalazina e balsalazina) **NÃO TÊM PAPEL** no tratamento da *ileíte*, já que com essas drogas o 5-ASA só é liberado no interior do cólon... Por outro lado, portadores de *colite* leve a moderada podem utilizar todos os derivados 5-ASA (os mais estudados são **Sulfasalazina**, **Pentasa**, **Asacol** e os **enemas de mesalamina**).

Apesar de recentemente também terem surgido controvérsias na literatura em relação à eficácia, muitos autores continuam recomendando antibióticos (**metronidazol**, **ciprofloxacina** ou **rifamixina**) para os portadores de DC leve a moderada que não toleram ou não respondem (após 3-4 semanas de uso) aos derivados 5-ASA. Logo, os antibióticos constituem o tratamento de segunda linha. É digno de nota que não se sabe se essas drogas exercem efeito anti-inflamatório/imunomodulador por si mes-

mas, ou se o mecanismo seria a diminuição na densidade da microbiota intestinal, reduzindo o estímulo à inflamação descontrolada que caracteriza as DII...

Classicamente, os glicocorticoides só são prescritos na DC leve a moderada como *terceira linha terapêutica*, isto é, na intolerância ou ausência de resposta aos derivados 5-ASA e antibióticos. Como vimos, tem-se preferido a **budesonida de liberação ileal**, mas também podemos utilizar a tradicional **prednisona**.

Os autores que se posicionam contra o emprego de derivados 5-ASA e antibióticos (por acreditarem que tais drogas são ineficazes na DC leve a moderada) sugerem como primeira linha terapêutica os glicocorticoides, de preferência budesonida de liberação ileal.

Uma vez atingida a remissão, a terapia de manutenção idealmente será feita com um derivado 5-ASA. Pacientes que não toleram esses medicamentos, bem como aqueles que não respondem a nenhuma das estratégias iniciais, devem passar para o estágio seguinte (“*step up*”) lançando mão de imunomoduladores e/ou biológicos (tanto na indução quanto na manutenção da remissão). *Enfatizamos mais uma vez que os glicocorticoides não são indicados como terapia de manutenção em longo prazo, pois além de não modificarem a história natural da doença acarretam uma série de efeitos colaterais importantes!!!*



ATENÇÃO

Por fim, os raros pacientes que se apresentam com DC leve a moderada restrita às porções mais proximais do tubo digestivo – como a região gastroduodenal, por exemplo – obrigatoriamente têm nos glicocorticoides a primeira escolha terapêutica, sendo que nesta situação a droga preferencial é a prednisona. Derivados 5-ASA, antibióticos e budesonida de liberação ileal não são úteis nesse contexto...

DOENÇA MODERADA A GRAVE. Aqui, a estratégia “*step up*” vem sendo considerada obsoleta! As drogas de primeira escolha para induzir remissão passaram a ser os biológicos, com preferência pelos **agentes anti-TNF**. Inclusive, tem-se recomendado, sempre que pos-

Classificação de Gravidade da DC

Leve a Moderada	O paciente tolera a dieta oral e não apresenta desidratação. Não há sinais de inflamação sistêmica, hipersensibilidade abdominal, massas, obstrução intestinal ou perda de peso > 10%.
Moderada a Grave	O paciente tem sinais de inflamação sistêmica (febre), além de náuseas, vômitos, dor e hipersensibilidade abdominal, perda ponderal > 10% e/ou anemia. Também são enquadrados nesta categoria aqueles com doença “leve a moderada” que não responderam ao tratamento inicial.
Grave a Fulminante	O paciente está toxêmico (febre alta, prostração), apresentando vômitos persistentes, obstrução intestinal, sinais de irritação peritoneal e franca caquexia (síndrome consumptiva), podendo ter indícios de abscesso intra-abdominal (massa palpável). Também são enquadrados aqui aqueles que não respondem aos agentes anti-TNF.

sível, a associação de um imunomodulador... Estudos recentes sugerem que a terapia dupla é mais eficaz do que a monoterapia com cada droga individual, conferindo ainda, como vantagem adicional, uma menor “sensibilização” contra o agente anti-TNF. A terapia dupla, no entanto, deve ser evitada em pacientes com risco particularmente alto de complicações. Segundo a literatura moderna, estes seriam: (1) homens com idade ≤ 25 anos – *maior risco de linfoma hepatoesplênico de células T*; (2) idosos – *maior risco de linfomas não Hodgkin e infecções oportunistas em geral*...

Mais de 2/3 dos pacientes respondem de forma satisfatória à indução da remissão com a terapia dupla, devendo continuar as mesmas drogas (anti-TNF + imunomodulador) no tratamento de manutenção. Ao longo do tempo, inclusive, cerca de metade entra em remissão completa (ausência de qualquer sinal ou sintoma de DC)!!! Recomenda-se que a terapia dupla seja mantida por no mínimo **um ano**. Além deste prazo ainda não existem evidências de superioridade, e muitos de-escalam a intensidade do tratamento, mantendo apenas o agente anti-TNF em monoterapia (de modo a reduzir o risco de linfoma e infecções oportunistas). *Mesmo que o paciente continue em remissão, o anti-TNF NÃO deve ser trocado por derivados 5-ASA na doença moderada a grave!*

Vale mencionar que alguns autores defendem uma conduta mais “antiga”, iniciando o tratamento da DC moderada a grave com **glicocorticoides**, com preferência pela prednisona (superior à budesonida nesses doentes). Hidrocortisona ou metilprednisolona (drogas intravenosas) são reservadas aos pacientes com sintomatologia mais exuberante, incluindo os que não toleram num primeiro momento o uso da via oral... Após resposta clínica, o desmame é feito com a introdução de um imunomodulador, que continua na terapia de manutenção. Tais autores só entram com um agente anti-TNF se o paciente não tolerar ou não responder à corticoterapia... Como vimos, para a DC moderada a grave, essa estratégia (“*step up*”) vem sendo abandonada...

A resposta aos agentes anti-TNF pode diminuir com o passar do tempo, o que em geral é secundário ao surgimento de anticorpos direcionados contra essas drogas. Nesse contexto, pode-se aumentar a dose ou reduzir o intervalo de administração do medicamento (ou tentar trocar por outro agente anti-TNF diferente). Se a perda de resposta for completa e incontornável, o anti-TNF deve ser suspenso. Para tais pacientes – e para aqueles refratários à terapia dupla desde o início – felizmente já existe uma alternativa: os **agentes anti-integrina**.

Como vimos, o *natalizumab* é restrito aos pacientes que têm IgG anti-JC negativo (risco de LEMP). Para os demais casos, desde 2014 a DC moderada a grave refratária à terapia dupla vem sendo preferencialmente abordada com o **vedolizumab**.

DOENÇA GRAVE A FULMINANTE. Pacientes toxêmicos, apresentando sinais de irritação peritoneal, massas palpáveis no abdome e/ou sintomas obstrutivos, devem realizar um exame de imagem em caráter emergencial (ex.: TC de abdome e pelve com contraste IV) a fim de avaliar a ocorrência de complicações. Se houver *perfuração* a conduta prioritária será a correção cirúrgica do problema, e se houver *abscesso* o mesmo deverá ser drenado (de preferência pela via percutânea). Na vigência de *obstrução intestinal*, o tratamento pode ser inicialmente clínico (conservador), com dieta zero, drenagem nasogástrica, e reposição volêmica/hidroeletrolítica. Em todas essas três circunstâncias faz-se necessário o acréscimo de antibioticoterapia de amplo espectro, cobrindo enteropatógenos Gram-negativos e anaeróbios (ex.: ciprofloxacina + metronidazol; amoxicilina + clavulanato).

A presença de obstrução total, ou subtotal persistente, indica uma abordagem cirúrgica, que consiste idealmente na **stricturoplastia** (ver adiante).

Agentes biológicos ou glicocorticoides serão iniciados após o tratamento adequado das complicações intra-abdominais...

A presença de *fístulas* indica o uso de biológicos (que são superiores aos demais fármacos no “fechamento” das fístulas intestinais associadas à DC), além de antibioticoterapia e drenagem dos abscessos encontrados. Fístulas refratárias devem ser tratadas cirurgicamente.

TRATAMENTO CIRÚRGICO. Cerca de **50%** dos portadores de DC necessitarão de pelo menos um procedimento cirúrgico em algum momento de suas vidas. As principais indicações de cirurgia na DC são:

Indicações de Cirurgia na DC

- Obstrução Intestinal (*Principal*)
- Abscessos
- Fístulas Refratárias (Internas ou Externas)
- Hemorragia Maciça
- Refratariedade ao Tratamento Clínico
- Displasia de alto grau (cólon)
- Câncer

É importante compreender que o procedimento de escolha para tratar a obstrução intestinal associada à DC estenosante é a **ESTRICTUROPLASTIA** (também chamada de “estenoplastia”), e não a enterectomia segmentar! Como a DC é uma condição crônica e recidivante, a ressecção cirúrgica do intestino deve ser feita somente quando inevitável (ex.: isquemia/necrose da parede), pois com o tempo (e múltiplas ressecções sucessivas) aumenta o risco de “síndrome do intestino curto”... Na stricturoplastia o cirurgião apenas alarga o lúmen intestinal, sem remover pedaços do intestino (**FIGURA 13**).

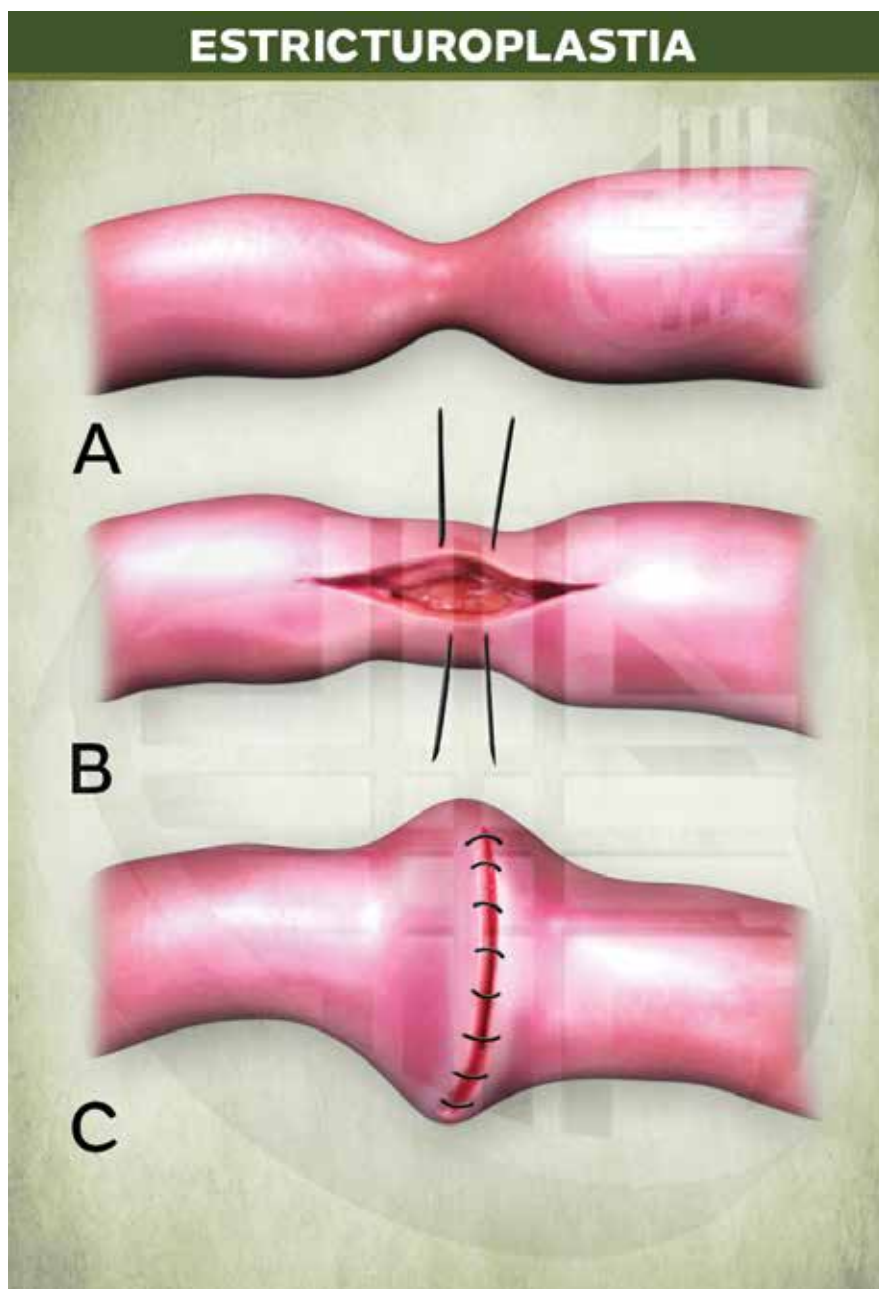


Fig. 13: Estricturoplastia ou estenosoplastia. O cirurgião apenas “alarga” o lúmen estenosado, sem ressecar um pedaço do intestino.

Após tratamento cirúrgico da obstrução, cerca de 20% dos pacientes apresentam recidiva clínica dentro de 1 ano, e até 80% recidivam em 10-15 anos. A recidiva puramente endoscópica precede a recidiva clínica, e já pode ser observada em 60% dos casos após 1 ano. De todas as drogas estudadas, as que se mostraram superiores na prevenção da recidiva clínica foram os biológicos. Assim, muitos autores recomendam a realização de um exame endoscópico entre 6-12 meses após a cirurgia... A detecção de recidiva endoscópica da obstrução indica a instituição de agentes anti-TNF (se estes já não estiverem sendo usados) com o intuito de evitar a evolução para obstrução clinicamente significativa!

TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA

Os objetivos terapêuticos da RCU são os mesmos da DC (alcançar e manter a remissão). Inclusive, o mesmo arsenal terapêutico pode ser usado... Não obstante, diferentemente da DC, aqui existe uma possibilidade de CURA: *proctocolectomia total*. Como a RCU é uma doença restrita ao cólon, a retirada cirúrgica deste órgão elimina por completo a fonte de doença! Todavia, a colectomia deve ser a exceção, e não a regra: trata-se de procedimento

agressivo, com elevado risco de morbimortalidade. Logo, só indicaremos a proctocolectomia em casos selecionados de doença refratária e/ou extremamente grave (ver adiante).

Conceito terapêutico importantíssimo na RCU (que também se aplica à colite de Crohn – e, na verdade, a qualquer colopatia inflamatória): na fase AGUDA de uma colite devemos evitar os antidiarreicos, sob pena de desencadear um quadro de **megacólon tóxico!!!**

Na *colite crônica leve*, por outro lado, os anti-diarreicos são seguros e bem tolerados... Nesta última situação podemos prescrever, por exemplo, loperamida 2 mg de 6/6h, ou então somente à noite, antes do paciente dormir (visando reduzir a frequência de evacuações noturnas e permitir um sono de melhor qualidade).

CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE. Observe na **Tabela** a seguir a classificação de gravidade da RCU.

COLITE DISTAL. De um modo geral esses pacientes têm doença leve, e a estratégia de escolha consiste no uso de **mesalamina via retal**. Na proctite isolada fazemos supositório de mesalamina, e na proctossigmoidite prefere-se o enema de mesalamina. Corticoide retal ou derivados 5-ASA orais são opções menos eficazes em monoterapia, porém, igualmente válidas (ex.: derivado 5-ASA oral para pacientes que não aceitam ou não conseguem utilizar medicação retal). Se não houver resposta clínica essas drogas devem ser associadas, por exemplo: mesalamina retal + corticoide retal, mesalamina retal + 5-ASA oral, mesalamina retal + corticoide retal + 5-ASA oral... Na vigência de colite distal *grave* ou *refratária* à terapia combinada, o próximo passo pode ser a corticoterapia sistêmica (prednisona) ou o uso de agentes biológicos.

Portadores de colite distal leve que respondem de forma rápida e completa à terapia tópica costumam apresentar remissões duradouras e, por isso, podem ser poupados do tratamento de manutenção. Nestes casos, cursos intermitentes da medicação poderão ser repetidos conforme a necessidade! Por outro lado, quando o paciente tem recidivas precoces e frequentes, o tratamento de manutenção é indicado: novamente a escolha recai sobre a mesalamina pela via retal, tendo como opção os derivados 5-ASA orais. Glicocorticoide (retal ou oral) não deve ser usado em longo prazo para manutenção da remissão...

Classificação de Gravidade da RCU

Leve	≤ 4 evacuações/dia, ausência de sinais de inflamação sistêmica, VHS normal. Cólicas abdominais leves, tenesmo e períodos de constipação costumam fazer parte do quadro.
Moderada	> 4 evacuações/dia, anemia leve e dor abdominal moderada. Pode haver sinais discretos de inflamação sistêmica, como febre baixa. O paciente não possui desnutrição (apetite preservado, peso mantido).
Grave	≥ 6 evacuações/dia, dor abdominal intensa, inflamação sistêmica exuberante (febre > 37,5°C, FC > 90 bpm), anemia moderada/grave (Hb < 10,5 g/dl) e VHS alta (≥ 30 mm/h). Em geral há desnutrição (e a perda ponderal pode ser rápida).

COLITE LEVE/MODERADA. Em geral esses pacientes têm colite proximal ao sigmoide, e a *terapia de primeira linha* consiste de um **derivado 5-ASA pela via oral**. A droga tradicionalmente mais usada é a sulfasalazina, que apesar de barata é a que acarreta mais efeitos colaterais. Mesalamina, olsalazina e balsalazina são igualmente eficazes, e vêm substituindo a sulfasalazina na prática atual. O que muda no tratamento da colite moderada em relação à colite leve é a DOSE do derivado 5-ASA: como regra, nos quadros moderados a dose efetiva costuma ser o dobro da dose nos quadros leves. A maioria dos pacientes responde com 3-6 semanas de tratamento, mas alguns só melhoram após 2-3 meses...

Pacientes que não respondem após 4 semanas de 5-ASA podem associar um **glicocorticoide** (prednisona ou *Uceris* = budesonida de liberação colônica). Pacientes que não respondem à terapia dupla (5-ASA + corticoide), ou então que recidivam durante a tentativa de desmame do corticoide, devem associar um **imunomodulador**, com preferência pelas tiopurinas (azatioprina ou mercaptopurina). O metotrexate é menos eficaz na RCU, e por isso não costuma ser usado... Os **anti-TNF** são prescritos nos casos de refratariedade ou intolerância às terapias anteriores. Os **agentes anti-integrina** servem como resgate para os casos refratários ou intolerantes aos anti-TNF (ou seja, o tratamento da RCU leve/moderada é feito com “*step up*”)...

Um **probiótico** (composto contendo microrganismos vivos que trazem benefício ao receptor) chamado **VSL-3** mostrou benefício significativo quando comparado ao placebo no tratamento da RCU leve a moderada. Trata-se de uma mistura de 8 espécies não patogênicas de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* e *Streptococcus*. Entretanto, tal medicamento não foi comparado ao tratamento padrão da doença... Seja como for, com base nessas evidências, o VSL-3 é aceito como **adjuvante** no tratamento da RCU, podendo ser associado à estratégia farmacológica convencional.

COLITE GRAVE/FULMINANTE. Cerca de **15%** dos casos de RCU se apresentam com colite grave, que geralmente é uma *pancolite*. Um pequeno subgrupo é classificado como “colite fulminante” (evolução dos sintomas em 1-2 semanas, culminando em franca *toxemia* = febre alta, prostração, hipovolemia, hemorragia com necessidade de transfusão, dor e distensão abdominal incapacitantes). Menos de 2% complicam com megacólon tóxico (colite fulminante + dilatação colônica > 6 cm)... *Como abordar esses pacientes?*

- Medidas Gerais

Na RCU grave/fulminante o doente deve ser internado e colocado em **dieta zero** por no mínimo 24-48h, ou até surgirem sinais de melhora clínica. Um **cateter nasogástrico** deve ser deixado em sifonagem (descompressão gástrica). Institui-se **NPT** somente naqueles que se apresentam profundamente desnutridos, ou

então quando a dieta zero precisa ser prolongada por mais de 7-10 dias. Todas as drogas que diminuem a motilidade colônica (ex.: opioides, anticolinérgicos) devem ser suspensas, e uma hidratação venosa generosa, com correção dos distúrbios hidroeletrólíticos, deve ser iniciada em caráter emergencial. A **hemotransfusão** é indicada para os casos com hematócrito < 25-28%. É importante não esquecer ainda que, dado o elevado risco de tromboembolismo venoso, esses doentes necessitam de **trombopprofilaxia** (ex.: compressão pneumática dos membros inferiores para pacientes com hematoquezia e anemia). Se o paciente conseguir, podemos pedir a ele para **rolar de um lado para o outro no leito, várias vezes por dia**, a fim de mobilizar gás e reduzir a distensão do cólon.

Em toda RCU grave/fulminante temos que obter imagens seriadas do abdome, que podem ser **radiografias simples** (avaliar presença de megacólon). **Exames de fezes** também são mandatórios (coprocultura, pesquisa de toxina do *C. difficile*, parasitológico). A **pesquisa de superinfecção por citomegalovírus** deverá ser considerada em usuários crônicos de drogas imunossupressoras que não respondem à corticoterapia intravenosa.

- Medicamentos

Antimicrobianos de amplo espectro, com cobertura contra Gram-negativos e aneróbios, devem ser prescritos a todos os casos de colite grave/fulminante. Esquemas comumente empregados são: (1) ciprofloxacina + metronidazol, (2) amoxicilina + clavulanato. **Glicocorticoide IV** também deve ser prescrito para todos os doentes. Podemos utilizar hidrocortisona (300 mg) ou metilprednisolona (48-64 mg) em infusão contínua ao longo de 24h, ou então dividido em 4 doses diárias. Não há benefício com doses mais altas de corticoide, como nos esquemas de “pulsoterapia”... A maioria dos pacientes responde de forma satisfatória à corticoterapia, atingindo a REMISSÃO do quadro em 7-10 dias. Assim que o doente começa a melhorar podemos introduzir a *hidratação oral*, que se for bem tolerada autoriza a troca da corticoterapia IV para VO (prednisona). Pacientes que não apresentam melhora nos primeiros dias de glicocorticoide têm 3 opções: (1) **agente anti-TNF**, (2) **ciclosporina**, (3) **partir direto para a cirurgia**.



ATENÇÃO

A literatura demonstra boa taxa de resposta aos agentes anti-TNF nos casos de colite grave que não melhoram após 4-7 dias de corticoterapia intravenosa. Geralmente, uma única dose de Infiximab é capaz de reverter o quadro. As evidências de benefício com ciclosporina são para os pacientes que não melhoram após 7-10 dias de corticoterapia intravenosa. Recente estudo comparando as duas estratégias revelou que ambas são igualmente eficazes, porém, como a ciclosporina é bem mais tóxica (nefrotoxicidade, HAS, crise convulsiva), seu uso ocasiona um maior número de eventos adversos.

- Cirurgia

Pacientes com **colite grave** que não respondem à combinação de ATB, glicocorticoide IV, infliximab ou ciclosporina, devem ser submetidos à colectomia total, pois não há qualquer expectativa de resolução do quadro com o tratamento clínico. Vale lembrar que essa cirurgia é curativa na RCU! Já nos quadros de **colite fulminante ou megacólon tóxico**, o prazo para se observar melhora com o tratamento clínico é de **48 a 72h**... Pacientes que não melhoram – ou pioram – nesse período devem ser submetidos à colectomia total a fim de *prevenir a perfuração colônica!!! NÃO SE DEVE POSTERGAR ESSA CONDUTA*, pois uma colite fulminante/megacólon tóxico que não responde ao tratamento nos primeiros 2-3 dias provavelmente não vai responder depois, e a realização da cirurgia ANTES que a perfuração ocorra acarreta menor mortalidade do que a cirurgia realizada DEPOIS de o cólon já ter perfurado... Conforme veremos adiante, nesta última situação adota-se um procedimento em 2 tempos (*colectomia a Hartmann*).

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO. Até 75% dos pacientes que entram em remissão com a terapia inicial apresentam recidiva num período de 1 ano, caso não recebam tratamento de manutenção. As drogas de primeira linha com este intuito são os **derivados 5-ASA**, como sulfasalazina e as formulações de mesalamina que “entregam” o 5-ASA especificamente ao cólon. Os **imunomoduladores** (*tio-purinas*) são reservados aos pacientes que apresentam ≥ 2 recidivas/ano, bem como para aqueles que se mostram “cortico-dependentes” (os imunomoduladores entram para permitir o desmame de corticoide, sendo posteriormente mantidos). O papel dos agentes anti-TNF na terapia de manutenção da RCU ainda não está claro... Alguns estudos mostram benefício nos pacientes com colite grave que necessitaram dessas medicações para induzir a remissão. Contudo, é preciso pesar os riscos e benefícios de utilizar essas drogas em longo prazo, em comparação com a realização de proctocolectomia total curativa!

CONCEITOS CIRÚRGICOS EM RCU. Até **25%** dos portadores de RCU necessitarão de uma abordagem cirúrgica em algum momento de suas vidas. As principais indicações são:

Indicações de Cirurgia na RCU

- Colite Fulminante ou Megacólon Tóxico que não melhora com 48-72h de tratamento clínico
- Hemorragia Grave
- Perfuração
- Displasia de alto grau
- Câncer
- Refratariedade ao tratamento clínico
- Retardo do crescimento (crianças)

Como vimos, a colectomia oferece uma chance de cura para esses doentes, porém, dependendo da cirurgia realizada, pode-se criar uma nova “preocupação” na vida do paciente: a presença de um estoma (no caso, uma *ileostomia*)... A fim de tentar minimizar este problema, as técnicas cirúrgicas mais empregadas são:

(1) **Proctocolectomia + Ileostomia continente** – **FIGURA 14.**

(2) **Colectomia abdominal + Proctectomia mucosa + Anastomose entre bolsa ileal e canal anal** (IPAA = *Ileal Pouch Anal Anastomosis*) – **FIGURA 14.**

(3) **Colectomia abdominal + Anastomose entre bolsa ileal grampeada e reto distal** (IPDRA = *Ileal Pouch Distal Rectal Anastomosis*).

O procedimento de escolha é a **IPAA**. Pacientes submetidos a esta cirurgia apresentam de 5-7 evacuações pastosas por dia e, de um modo geral, evoluem com continência fecal satisfatória. A IPDRA tem como desvantagem o fato de deixar um pedaço de mucosa doente, sendo, por conseguinte, contraindicada em pacientes com câncer ou displasia acentuada em qualquer outro ponto da mucosa colorretal... Não obstante, por se tratar de um procedimento relativamente

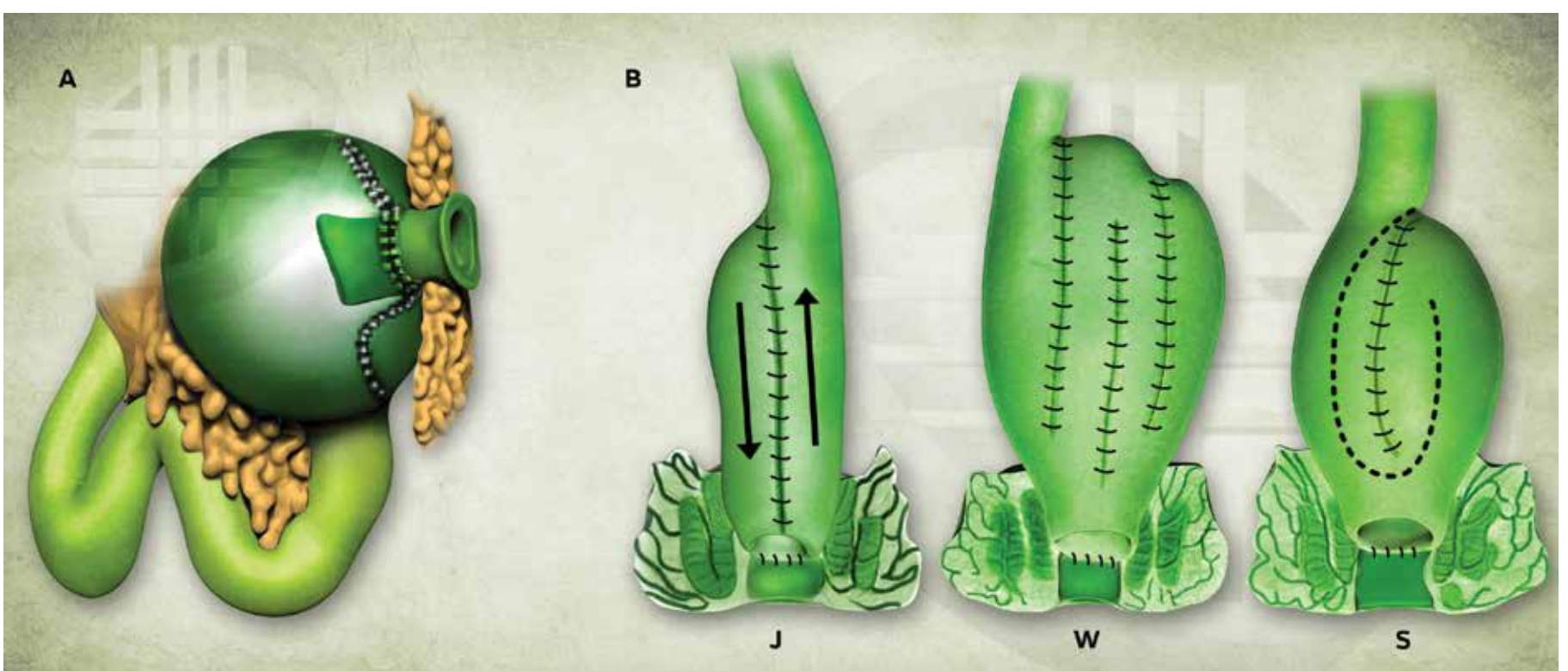
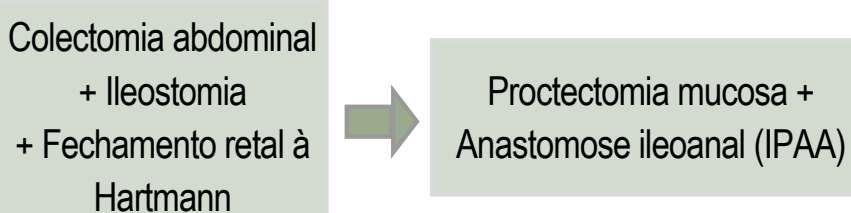


Fig. 14: (A) proctocolectomia + ileostomia continente; (B) IPAA – Observe as três configurações possíveis da bolsa ileal – em forma de “J”, “W” ou “S”.

simples, ela pode ser indicada em idosos (alto risco cirúrgico) ou pacientes em que a mobilização da bolsa ileal para a construção de uma anastomose se mostra tecnicamente difícil.

Uma clássica complicação da IPAA é a inflamação da bolsa ileal (bolsite ou *pouchitis*). Ainda não se conhece a exata etiopatogenia da bolsite, mas sabe-se que ela ocorre apenas nas anastomoses ileoanais de portadores de DII... Por isso, o tratamento é feito com antibióticos (metronidazol ou ciprofloxacina) ± corticoides tópicos ou sistêmicos.

Em relação ao tratamento cirúrgico de urgência (hemorragia incontrolável, perfuração, colite fulminante refratária e megacólon tóxico refratário), ressalte-se que a cirurgia é feita em 2 tempos:



SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

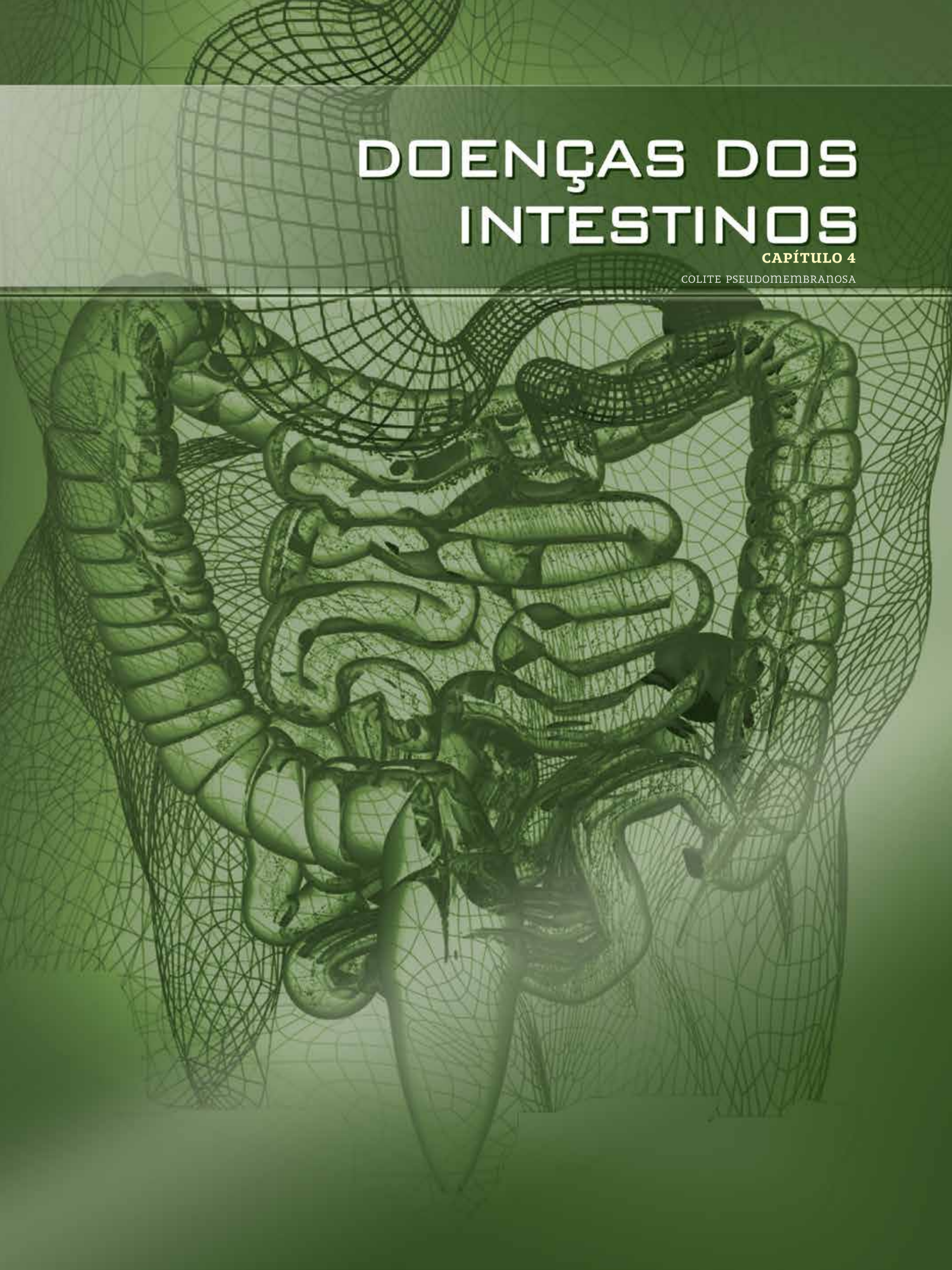
- Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
- Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
- Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Cheifetz A. JAMA patient page. Crohn disease. JAMA. 2014 Oct 22–29;312(16):1708.
- Jones JL et al. Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;13(13):2233–40.e2.
- Lee D et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1087–106.
- Schwartz DA et al. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):737–52.
- Vande Casteele N et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1320–9.e3.
- Yanai H et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;13(3):522–30.e2.
- Beaugerie L et al. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2015 Apr 9;372(15):1441–52.
- Bressler B et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015 May;148(5):1035–58.e3.
- Gibson DJ et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;13(2):330–5.e1.
- Laine L et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015 Mar;81(3):489–501.e26.
- Sandborn WJ et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):740–50.e2.
- Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. JAMA. 2013 May 22;309(20):2150–8.
- Cho SM et al. Postoperative management of Crohn disease. *Med Clin North Am*. 2010 Jan;94(1):179–88.
- Colombel JF et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
- Cosnes J et al.; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):758–65.e2.
- D'Haens GR et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):199–212.
- Ford AC et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):617–29.
- Ford AC et al. Efficacy of biologic therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr; 2011;106(4):644–59.
- Panés J et al.; AZTEC Study Group. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):766–74.e1.
- Sandborn WJ et al.; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711–21.
- Sands BE et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618–27.e3.
- Savarino E et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013

- Nov;108(11):1731–42.
28. Terdiman JP et al. American Gastroenterological Association Institute guide on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1459–63.
 29. Autenrieth DM et al. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):584–91.
 30. Bessissow T et al. Advanced endoscopic imaging for dysplasia surveillance in ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;7(1):57–67.
 31. Bitton A et al.; Canadian Association of Gastroenterology Severe Ulcerative Colitis Consensus Group. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):179–94.
 32. Collins PD. Strategies for detecting colon cancer and dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar–Apr;19(4):860–3.
 33. Danese S et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 May 20;160(10):704–11.
 34. Danese S et al. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis—past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(9):855–66.
 35. Danese S et al. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1713–25. F
 36. Feagan BG et al.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699–710.
 37. Kornbluth A et al. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501–23.
 38. Marshall JK et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14; 11:CD004118.
 39. Nguyen GC et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):835–48.e6.
 40. Ordás I et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012 Nov 3; 380(9853): 1606–19.
 41. Reinisch W et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):780–6.
 42. Rutter MD et al. Colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a clinicopathologic perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;12(3):359–67.
 43. Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011 2012 Feb;142(2):257–65.
 44. Sandborn WJ et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85–95.
 45. Soetikno R et al. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1349–52.e1–6.
-

DOENÇAS DOS INTESTINOS

CAPÍTULO 4

COLITE PSEUDOMEMBRANOSA



COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

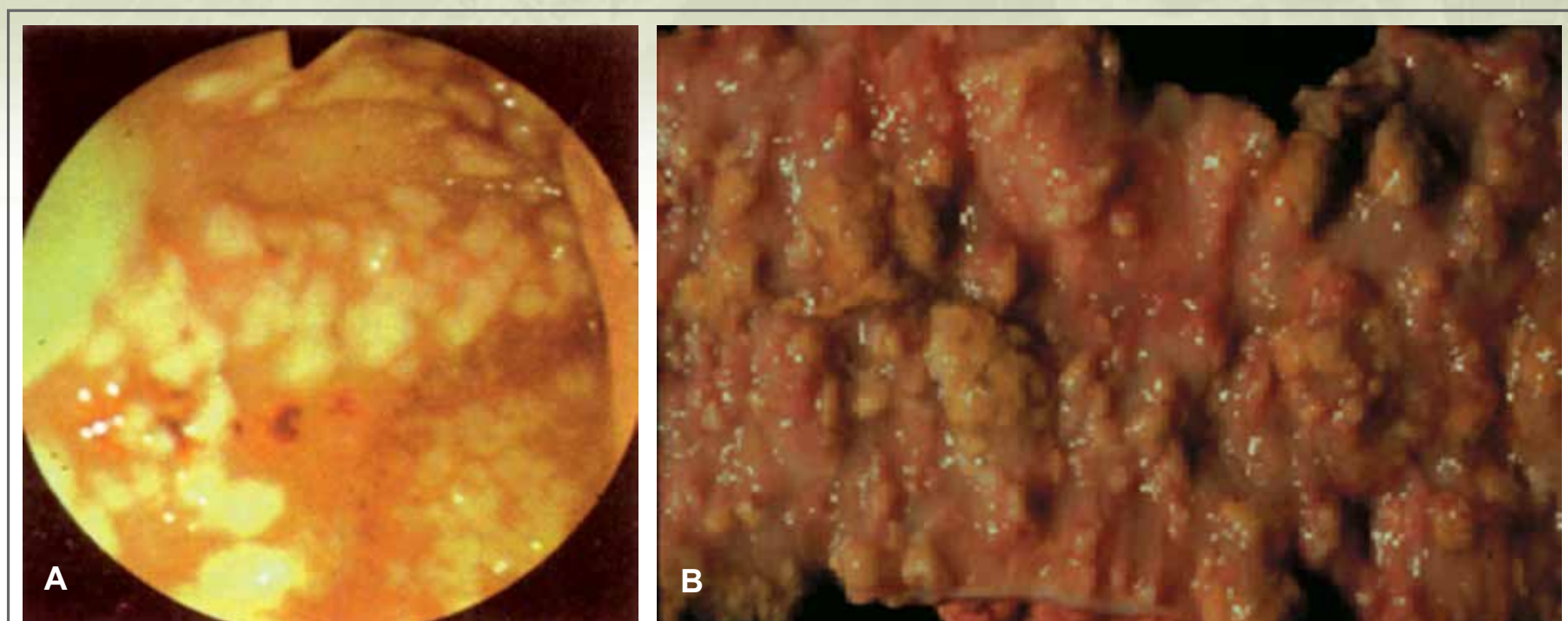
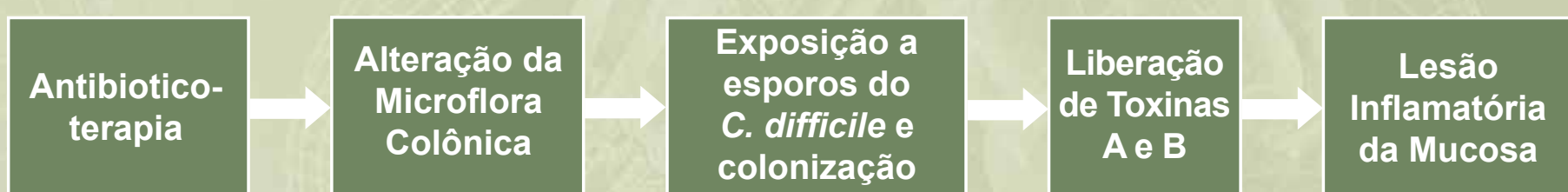


Fig. 1: Pseudomembranas amareladas na colite por *Clostridium difficile*. A) Visão endoscópica; B) Peça anatômica.

O uso de antibióticos pode estar associado ao desenvolvimento de distúrbios intestinais que vão desde diarreia leve e transitória até uma forma grave de colite associada a placas mucosas exsudativas: a **Colite Pseudomembranosa**. Esta síndrome atualmente é considerada a principal causa de infecção entérica hospitalar...

As bactérias que habitam normalmente a flora intestinal vivem em “harmonia”, numa espécie de equilíbrio dinâmico. Quando este equilíbrio é rompido pelo uso de antibióticos, pode haver o crescimento exagerado do *Clostridium difficile*, com produção de suas toxinas e lesão intestinal (colite).

DEFINIÇÃO

“A Colite Pseudomembranosa é um processo inflamatório induzido por certas **toxinas bacterianas** e caracterizado pelo desenvolvimento de placas exsudativas (as pseudomembranas) aderidas à superfície da mucosa colônica inflamada”. O termo pseudomembranosa resulta do fato de estas placas não constituírem exatamente membranas, já que não representam camada epitelial.

É usualmente causada pelas toxinas do *Clostridium difficile*, um comensal normal do intestino e ocorre, geralmente, após um curso de tratamento antimicrobiano de amplo espectro.

Quase todos os antibióticos usados na prática clínica podem ser implicados no desenvolvimento da Colite Pseudomembranosa, estando entre os mais frequentes a ampicilina, as cefalosporinas, a clindamicina e as fluoroquinolonas. Veja a **Tabela 1**.

ETIOLOGIA

A Colite Pseudomembranosa (CPM) resulta da elaboração de duas toxinas – **toxina A (enterotoxina)** e **toxina B (citotoxina)** – durante a multiplicação exagerada do *Clostridium difficile*, uma bactéria anaeróbia habitante da flora intestinal. Este crescimento exagerado é favorecido por alterações da flora intestinal por antibióticos de largo espectro.

Tab. 1 ANTIBIÓTICOS ENVOLVIDOS NA COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

Frequentemente
Clindamicina (2% dos usuários)
Ampicilina (0,3% dos usuários)
Amoxicilina
Cefalosporinas
Fluoroquinolonas
Ocasionalmente
Sulfonamidas
Eritromicina
Trimetoprima
Raramente
Aminoglicosídeos parenterais
Tetraciclina
Cloranfenicol
Metronidazol
Vancomicina

É interessante ressaltar uma curiosidade... Veremos logo mais que existem duas drogas para tratar o *C. difficile*: Metronidazol e Vancomicina. Ora, acabamos de dizer na **Tabela 1** que ambas podem raramente estar associadas ao surgimento de CPM! Como isso é possível??? Veja bem: o *C. difficile* é um germe com elevada capacidade de se tornar resistente aos antimicrobianos. Lá no início da década de 70, ele era sensível a uma série de drogas, e uma das primeiras contra a qual ele se tornou resistente foi a Clindamicina (que, por isso, é um dos fatores de risco mais clássicos para a doença). Na microbiota fisiológica, existe um grupo de germes que impede o crescimento do *C. difficile* – os BACTEROIDES (os principais “inimigos” do *C. difficile*). A Clindamicina aniquila a população de Bacteroides do cólon, “abrindo espaço” para o *C. difficile*... Atualmente já existem cepas de *C. difficile* resistentes ao metronidazol (< 10% dos casos). O metronidazol também aniquila os Bacteroides... Logo, não é difícil deduzir que o metronidazol raramente pode induzir CPM, e que, nesta situação, o tratamento deve ser feito com vancomicina.

FATORES DE RISCO

Idade \geq 65 anos; comorbidades graves (“paciente debilitado”); uso de múltiplos antibióticos; antibioticoterapia prolongada (> 10 dias); cirurgia gastrointestinal prévia; alimentação por sonda enteral; uso de inibidores de bomba de prótons ou quimioterapia; exposição a companheiro de quarto portador; crianças e adultos com baixos títulos de anticorpos antitoxina (principalmente, contra a toxina A)... História prévia de doença inflamatória intestinal também parece aumentar o risco de CPM segundo alguns estudos...

SAIBA MAIS...

Cepas de alta virulência

Recentemente foram relatados surtos nosocomiais de uma cepa de *C. difficile* capaz de produzir até 20 vezes mais toxina do que os *Clostridium habituais*... A doença associada a esses casos foi muito mais grave que a média dos pacientes com Colite Pseudomembranosa! A explicação para o surgimento desta praga é a deleção do *tcdD*, um gene que controla a transcrição do RNAm das exotoxinas bacterianas... Esta cepa foi encontrada nos EUA, Inglaterra e Holanda, e é chamada de “NAP1”...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença pode começar tão cedo quanto um dia após o início da antibioticoterapia ou tão tarde quanto seis semanas após o seu término. Assim, **devemos suspeitar de colite associada aos antibióticos em todo paciente que desenvolva os sintomas característicos dentro de um período de 6 semanas após a exposição a um agente antibioticoterápico.**

Os sintomas podem variar de uma diarreia não invasiva a uma colite fulminante com manifestações típicas de febre, leucocitose, dor abdominal e diarreia invasiva (sangue, muco e pus). Felizmente, os sintomas de colite leve são mais comuns que os de colite grave, e isso torna a **diarreia aquosa profusa associada à dor abdominal** a forma de apresentação mais encontrada.

Os casos graves, que se manifestam com diarreia invasiva, no entanto, fazem com que a CPM possa se apresentar clinicamente com **desidratação, hipotensão, taquicardia, megacólon tóxico e perfuração**, num contexto bastante semelhante ao de doenças de maior morbidade, como a retocolite ulcerativa.

Independente do tipo de apresentação intestinal, a maioria dos pacientes que desenvolve CPM está febril e apresenta leucocitose (em 50% das vezes o leucograma é $> 15.000/\text{mm}^3$), às vezes atingindo valores tão altos quanto $50.000/\text{mm}^3$.

Em casos raros, o paciente não desenvolve nenhum tipo de diarreia, apresentando-se apenas com febre, leucocitose e dor abdominal. Tal situação torna o diagnóstico bastante difícil e pode estar associada, por exemplo, ao uso de opioides (constipantes) para alívio algico num pós-operatório. Quadros que cursam com íleo intenso (comum nas formas fulminantes), também podem evoluir sem diarreia pela retenção de líquidos no interior do cólon atônico.

São 7 as formas clínicas possíveis de apresentação do *Clostridium difficile*:

1. Portadores Assintomáticos
2. Diarreia sem Colite
3. Colite sem Pseudomembrana
4. Colite com Pseudomembrana
5. Colite Fulminante
6. Colite com Enteropatia Perdedora de Proteína
7. Infecção Recorrente

1. Portadores Assintomáticos

Cerca de dois terços dos pacientes hospitalizados infectados pelo *Clostridium difficile* permanecem assintomáticos. Isso ocorre, provavelmente, porque estes pacientes possuem níveis protetores de IgG contra a toxina A.

2. Diarreia sem Colite

Estes pacientes apresentam diarreia geralmente leve (3 a 4 evacuações aquosas/dia), sendo que alguns pacientes apresentam cólicas discretas. Febre, leucocitose e desidratação são leves ou ausentes. As toxinas são encontradas nas fezes, mas a retossigmoidoscopia é normal. A descontinuação do esquema antibiótico causador do quadro normalmente é suficiente para cessar a diarreia, sendo raramente necessário usar metronidazol ou vancomicina.

O principal diagnóstico diferencial desta forma de infecção deve ser feito com a diarreia osmótica antibiótico-induzida causada pelo déficit de fermentação de carboidratos resultante da alteração da microflora colônica. Devem ser consideradas três características que auxiliam no diagnóstico diferencial:

- Cerca de 50% dos infectados pelo *Clostridium difficile* possuem leucócitos nas fezes, o que não ocorre na diarreia osmótica antibiótico-induzida.
- A presença de febre e leucocitose favorece o diagnóstico de infecção.
- O jejum oral melhora a diarreia osmótica, mas não tem repercussão benéfica sobre a diarreia infecciosa pelo *Clostridium*. Por este motivo, não temos diarreia osmótica durante o período noturno...

3. Colite sem Pseudomembrana

Neste caso, surgem manifestações sistêmicas mais graves como astenia, cólicas aliviadas pelas evacuações, hiporexia, diarreia aquosa profusa (5 a 15 evacuações aquosas/dia) e desidratação. Há febre baixa (37,2°C a 38,3°C) e leucocitose. A retossigmoidoscopia mostra eritema difuso ou em placas, sem pseudomembrana.

4. Colite com Pseudomembrana

Estes pacientes apresentam as mesmas características clínicas descritas acima, além de retossigmoidoscopia, que evidencia pseudomembrana formada por placas esbranquiçadas ou amareladas de 0,2 a 2 cm de diâmetro. Um subgrupo de pacientes possuem retossigmoidoscopia sem pseudomembrana, a qual pode ser visualizada em porções mais proximais do cólon, através de colonoscopia.

5. Colite Fulminante

Corresponde de 2% a 3% dos casos sintomáticos, expressando-se por febre alta, calafrios, desidratação, cólicas e distensão abdominal com íleo prolongado e, eventualmente, megacólon tóxico e perfuração com peritonite grave. Há leucocitose acentuada (30.000 a 40.000/mm³) e acidose metabólica. A diarreia pode faltar nos casos que evoluem com íleo intenso, quando então o diagnóstico deve ser suspeitado na vigência de febre, dor abdominal com distensão e leucocitose acentuada. O achado de pseudomembrana durante exame retossigmoidoscópico, neste contexto, é patognômico de colite pseudomembranosa – vale ressaltar que o exame endoscópico deve ser feito com cuidado por profissional experiente, insuflando a menor quantidade de ar possível dentro do cólon... A TC de abdome mostra espessamento de alças colônicas.

6. Colite Pseudomembranosa com Enteropatia Perdedora de Proteína

Alguns pacientes com infecção indolente ou subaguda desenvolvem esta forma clínica caracterizada por hipoalbuminemia (não raro <2,5 g/dl), ascite e edema periférico. Geralmente, não há doença grave mas sim história de diarreia intermitente por 1 a 4 semanas, febre baixa, dor abdominal e hiporexia. É tipicamente responsiva à antibioticoterapia adequada.

7. Infecção recorrente

Aproximadamente 15% a 35% dos portadores de Colite Pseudomembranosa recorrem após a interrupção do tratamento com vancomicina ou metronidazol. A recorrência tipicamente surge nas primeiras 3 semanas, sendo que a maioria dos casos ocorre em idosos. Em cerca de 50% das vezes a recorrência é devida a uma nova infecção, causada inclusive por uma cepa diferente (a qual é adquirida durante a permanência do paciente no hospital). Tais quadros parecem ser favorecidos por uma deficiência na resposta imune humoral, quando baixos níveis de anticorpos específicos são insuficientes para neutralizar as toxinas.

DIAGNÓSTICO

Após suspeita clínica (sintomas + uso recente de antimicrobianos), recomenda-se confirmar o diagnóstico de CPM por meio da pesquisa de toxinas nas fezes (se esta for positiva, o diagnóstico está dado!). Os **imunoensaios** (ELISA) são rápidos (resultado em 24h), acurados (1 amostra = sensibilidade 75-90%; 2 amostras = sensibilidade 90-95%) e, tradicionalmente, têm sido considerados o método de escolha... Recentemente, porém, foi desenvolvido o **teste fecal de amplificação por PCR do gene da toxina B** do *C. difficile*. Esse teste se revelou superior ao imunoensaio (sensibilidade 97%) e muitos autores agora afirmam que ele passou a ser o exame preferencial, se disponível... A **pesquisa de glutamato desidrogenase nas fezes** (um antígeno comum do *C. difficile*) pode ser usada como *screening*, devido ao seu alto valor preditivo negativo (um resultado negativo afasta a possibilidade de CPM). No entanto, quando esta é positiva, é preciso confirmar o diagnóstico através de imunoensaio ou PCR, pois se trata-se de um exame com especificidade relativamente baixa.

A **retossigmoidoscopia** ou a **colonoscopia** podem sugerir o diagnóstico, mas não são obrigatórias... O achado de pseudomembranas no exame endoscópico é altamente sugestivo de CPM no contexto clínico apropriado, contudo, vale lembrar que nem sempre as pseudomembranas estarão presentes (ex.: colite leve ou moderada) e raramente, outros enteropatógenos

também podem induzir a formação de pseudomembranas (ex.: *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. perfringens*)... Logo, o exame endoscópico não é tão sensível e específico quanto a pesquisa de toxinas ou PCR fecal!

A **coprocultura** é demorada e não confirma o diagnóstico, pois existem portadores assintomáticos, e também porque até 25% dos *Clostridium* isolados não produzem toxinas (isto é, não são patogênicos).

A **tomografia computadorizada** pode ser útil em detectar evidências de *colite* (ex.: espessamento da parede colônica), particularmente nos casos em que o paciente não tem diarreia... A TC também pode revelar a presença de complicações, como megacólon tóxico e perfuração.

TRATAMENTO

A conduta inicial deve ser, sempre que possível, a suspensão do antimicrobiano em uso ou, pelo menos, sua troca por outra classe com menor risco de CPM (ex.: aminoglicosídeo)... Seja como for, antibioticoterapia específica contra o *Clostridium difficile* deve ser iniciada, podendo ser feita com **metronidazol**, **vancomicina** ou **fidaxomicina** (macrolídeo pouco absorvido que atua exclusivamente na luz do tubo digestivo)... A via preferencial de administração dessas drogas é a ORAL! O metronidazol até pode ser feito pela via intravenosa em casos selecionados (ver adiante), mas a vancomicina não (a “vanco” IV não penetra no lúmen intestinal). Vale dizer que, para os *casos leves*, qualquer uma das três drogas acima é igualmente efetiva, porém, o metronidazol é mais barato e disponível – logo, acaba sendo a droga de escolha...

Os *guidelines* mais recentes recomendam o seguinte: (1) em casos leves a moderados, como vimos, a droga de escolha é o **metronidazol oral**; (2) em casos graves, a droga de escolha é a **vancomicina oral**. A justificativa para se preferir a vanco oral em casos graves é que ela alcança maior concentração intracolônica do que o metronidazol, sendo, portanto, mais eficaz. Define-se CPM “grave” quando pelo menos um dos seguintes parâmetros está presente: **(1) leucocitose > 15.000/ml**, **(2) injúria renal aguda** e **(3) albumina plasmática < 3 g/dl**. Vale dizer que o papel da fidaxomicina na CPM grave não está plenamente definido, logo, tal droga não é recomendada nesta situação... Em pacientes que apresentam íleo paralítico (que impede a chegada do ATB oral até o cólon, devido à estase gástrica e intestinal) devemos lançar mão dos *enemas de vancomicina*, em associação ao metronidazol IV.

Em resumo, os esquemas iniciais são:

CASOS LEVES A MODERADOS

Metronidazol:
500 mg - VO - 8/8h
por 10-14 dias

Obs.: gestantes, crianças e indivíduos com intolerância ao metronidazol devem fazer uso de vancomicina (ver posologia abaixo) ou fidaxomicina (200 mg -VO- 12/12h por 10-14 dias).

CASOS GRAVES

Vancomicina: 125 mg - VO - 6/6h
por 10-14 dias

ÍLEO PARALÍTICO

Enema de vancomicina 500 mg diluído em 100 ml SF 0,9% -vr- 6/6h + **metronidazol** 500 mg IV 8/8h até melhora clínica

Nos casos FULMINANTES (ex.: megacólon tóxico), o esquema recomendado é: **vancomicina 500 mg VO (ou por cateter nasointestinal) 6/6h + metronidazol 500 mg IV 8/8h**. Casos graves e refratários ao tratamento clínico necessitam de *colectomia*. O tipo de colectomia a ser realizado é a **colectomia subtotal** (colectomia com preservação do reto + ileostomia). Após melhora clínica, o trânsito intestinal pode ser reconstruído por uma anastomose ileorretal terminoterminal.

Como regra, as drogas constipantes (ex.: loperamida) são proibidas, pois retardam a eliminação da toxina aumentando a chance de complicações.

É importante salientar a necessidade de medidas de controle contra infecção hospitalar para os pacientes internados (ex.: colocar o doente em “precaução de contato”, fazendo-se a lavagem das mãos antes e depois de examinar o paciente)... Um dado interessante é que a lavagem das mãos com água e sabão parece ser mais eficaz do que a higienização com álcool gel! O motivo é que os esporos do *C. difficile* (que contaminam as mãos do médico e o meio ambiente) são resistentes aos efeitos do álcool gel, mas podem ser prontamente eliminados pelo efeito do sabão.

- Tratamento das recidivas

Cerca de **25%** dos pacientes experimentam recidiva da CPM dentro de 1-2 semanas após o término do tratamento inicial, o que pode representar uma *nova infecção* ou *recidiva da infecção prévia* não totalmente curada (ex.: por eclosão de esporos que persistiram no intestino do paciente no lúmen de divertículos colônicos)... O fato é que os esquemas de retratamento dependerão da forma de apresentação do novo episódio (leve ou grave), podendo-se repetir o mesmo esquema utilizado anteriormente, com boa expectativa de resposta! Probióticos como o fungo *Saccharomyces boulardii* (*Floratil* 500 mg VO 12/12h) reduzem a incidência de recidiva em cerca de 50% quando coadministrados no tratamento da CPM, logo, seu uso está formalmente indicado na abordagem das recidivas.

Na vigência de uma segunda recidiva, deve-se preferir a vancomicina oral numa estratégia de *desmame lentamente progressivo*. O esquema recomendado é: vancomicina oral 125 mg VO 6/6h por 14 dias, seguido pela mesma dose de 12/12h por mais 7 dias, depois 1x ao dia por 7 dias, a cada 48h por 7 dias e, por fim, a cada 72h por 2-8 semanas.

Se ainda assim o paciente evoluir com novo quadro de CPM após o término da vancomicina oral prolongada (isto é, a terceira recidiva), atualmente, está indicado o curioso **TRANSPLANTE FECAL**: enterobactérias oriundas de um indivíduo saudável (representando, portanto, uma microbiota normal) são instiladas na luz do cólon proximal/íleo terminal por colonoscopia, ou então no duodeno, através de um tubo nasoentérico. Os resultados são simplesmente surpreendentes: remissão da doença em 90-94% após um único curso de tratamento!

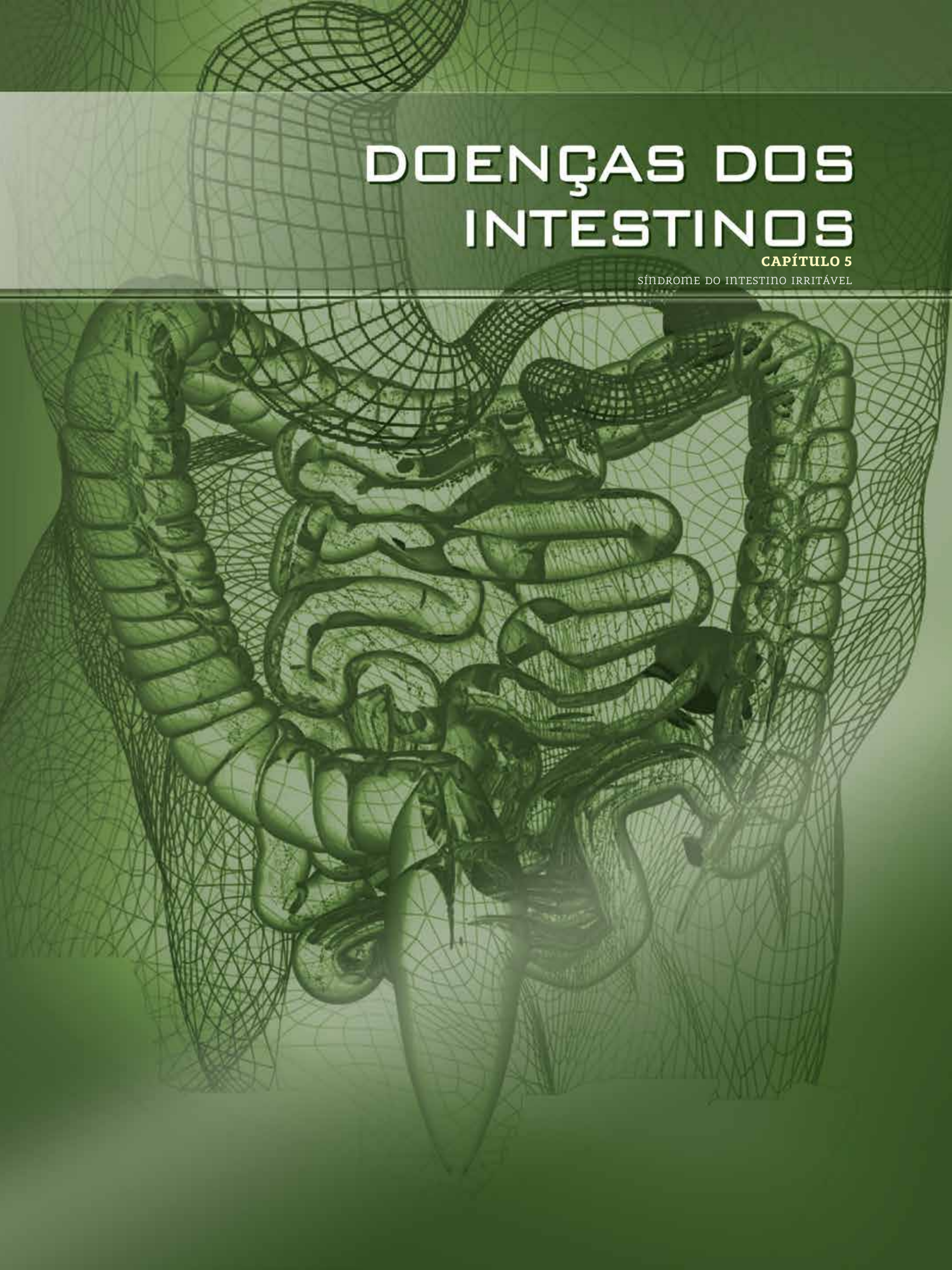
SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
 2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
 8. Bagdasarian N et al. *Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review*. *JAMA*. 2015 Jan 27;313(4):398–408.
 9. Chitnis AS et al. *Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011*. *JAMA Intern Med*. 2013 Jul 22;173(14):1359–67.
 10. Kelly CR et al. *Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook*. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):223–37.
 11. Leffler DA et al. *Clostridium difficile infection*. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1539–48.
 12. Lessa FC et al. *Burden of Clostridium difficile infection in the United States*. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):825–34.
 13. Youngster I et al. *Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection*. *JAMA*. 2014 Nov 5;312(17):1772–8.
 14. Zacharioudakis IM et al. *Colonization with toxinogenic C. difficile upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*. 2015 Mar;110(3):381–90.
 15. van Nood E et al. *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407–15.
 16. Surawicz CM et al. *Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections*. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478–98.
 17. Brandt LJ. *American Journal of Gastroenterology Lecture: intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of C. difficile infection*. *Am J Gastroenterol*. 2013 Feb;108(2):177–85.
-

DOENÇAS DOS INTESTINOS

CAPÍTULO 5

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL



Fig. 1: Estudo radiológico normal do intestino grosso pelo método de duplo contraste, evidenciando a flexura cólica direita, o cólon transverso, a flexura cólica esquerda, o cólon descendente, o cólon sigmoide e o reto.

A Síndrome do Intestino Irritável (SII), anteriormente chamada de “SÍNDROME DO CÓLON IRRITÁVEL”, é definida pela presença de **dor abdominal crônica ou recorrente associada a alterações do hábito intestinal, na ausência de qualquer lesão orgânica detectável no Trato Gastrointestinal (TGI).**

A SII representa 25-50% das consultas gastroenterológicas, sendo a patologia mais comum desta especialidade na prática clínica. Acomete 10-20% dos adultos em países industrializados, mas apenas 15% destes procuram assistência médica... Mesmo assim, a SII é a segunda causa mais frequente de absenteísmo ao trabalho, após o resfriado comum! As mulheres são acometidas três vezes mais que os homens e, ainda que possa se manifestar em qualquer idade, é muito mais comum em jovens do que nos velhos. Apesar de não ameaçar a vida, causa grande desconforto para os pacientes e por vezes frustração para o médico que tenta tratá-la...

Os portadores da síndrome apresentam uma prevalência aumentada de comorbidades psiquiátricas (depressão, síndrome do pânico), especialmente aqueles que apresentam quadros algícos mais dramáticos (isto é, os doentes que procuram especialistas). Entretanto, a presença de um transtorno mental não faz parte dos critérios diagnósticos, e muitos pacientes não possuem qualquer evidência de problemas psicossociais.

Antigamente, o quadro caracterizado por alterações periódicas do hábito intestinal, mas **sem dor abdominal**, era considerado uma forma incomum de SII... Porém, segundo a definição moderna, um paciente que preencha todos os critérios, menos a presença de dor ou desconforto abdominal, não deve ser considerado como portador da SII. O diagnóstico nestes casos é taxado como **diarreia ou constipação**

funcional. Desconforto abdominal é definido como qualquer sensação desagradável que não seja chamada de dor pelo paciente.

ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

A anormalidade fisiopatológica básica é desconhecida, mas existem evidências científicas que sugerem a participação conjunta de três alterações em mecanismos fisiológicos:

- (1) **Alterações de motilidade** do TGI, com peristalse acelerada ou retardada, ou aumento das contrações espasmódicas e aumento da pressão luminal.
- (2) **Hipersensibilidade visceral** do TGI, com diminuição do limiar para percepção da distensão mecânica.
- (3) **Processamento sensorial alterado no SNC**, tornando o paciente mais sensível à dor visceral.

Alguns estudos têm demonstrado certos padrões motores de **dismotilidade** que supostamente seriam mais comuns em pacientes com SII:

- a) Dismotilidade no Intestino Delgado: contrações jejunais “em salvas”; contrações ileais prolongadas.
- b) Dismotilidade Colônica: a motilidade colônica basal é **normal** em pacientes com SII, mas há uma **resposta motora exagerada** a certos estímulos, tais como agentes colinérgicos, estresses agudos e fatores hormonais como a colecistocinina e prostaglandinas E_2 e F_2 . Da participação desses últimos 2 fatores advém a maior frequência de sintomas quando da ingestão de dieta rica em gorduras (o que aumenta a liberação de colecistocinina) e durante os primeiros dias do período menstrual (quando há altos níveis de prostaglandinas).

Embora alguns estudos tenham identificado estas alterações motoras em pacientes com SII, também foram encontradas em indivíduos normais. Assim, não há um padrão de motilidade típico de SII!!!

Grande parte dos pacientes com SII possui um limiar de dor visceral inferior ao de indivíduos normais, caracterizando a chamada **hiperalgesia visceral**. Esta alteração sensorial parece ser encontrada mais comumente nos indivíduos com SII que procuram assistência médica, sendo menos comum naqueles que são diagnosticados durante busca ativa nas comunidades.

Os indivíduos com SII que procuram assistência médica são mais frequentemente neuróticos, ansiosos ou deprimidos em comparação a outros pacientes. Períodos de estresse coincidem com o início dos sintomas ou de recorrências. Admite-se que estes pacientes possuam alterações no **processamento das informações sensitivas** provenientes do TGI no sistema nervoso central. A SII é particularmente frequente em pessoas com história de abuso sexual durante a infância.

A dor em cólicas resulta das contrações anormalmente fortes da musculatura lisa intestinal, ou da sensibilidade indevida à distensão do intestino. Os pacientes com SII têm uma maior percepção da quantidade de gás luminal... Apesar de a queixa de aumento na quantidade de gás ser bastante frequente, estudos mostraram que estes pacientes têm uma produção intestinal de gases dentro da normalidade!

A única condição que comprovadamente se associa com o desenvolvimento da SII é a **gastroenterite bacteriana**, principalmente os casos que necessitam de internação. Isso pode ser comprovado pelos seguintes fatos:

- Cerca de 20% dos portadores de SII relacionam o início dos seus sintomas a um episódio prévio de gastroenterite.
- 20-30% dos indivíduos com gastroenterite bacteriana aguda (principalmente infecções causadas por *Salmonella sp.*) desenvolvem sintomas persistentes compatíveis com SII.
- O risco de desenvolvimento de SII é 14 vezes maior entre aqueles que já tiveram gastroenterite bacteriana em comparação com os que nunca tiveram.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da SII incluem:

- Dor ou desconforto abdominal recorrente.
- Alterações do hábito intestinal: diarreia e/ou constipação.
- Outros sintomas gastrointestinais: distensão abdominal, flatulência, refluxo gastroesofágico, disfagia, náuseas, vômitos, saciedade precoce e dor torácica não cardíaca.

- Sintomas extraintestinais: disfunção sexual, dispareunia, dismenorreia, disúria/polaquiúria, lombalgia, fibromialgia, hiper-reatividade brônquica, cefaleia crônica, disfunção psicossocial.

A sintomatologia mais comum é a cólica abdominal, caracteristicamente aliviada pelas evacuações. A constipação, geralmente por período, é caracterizada pela presença de menos de 3 evacuações por semana, de fezes endurecidas e com formato alterado (por exemplo, fezes em fita). A diarreia é líquida ou líquido-pastosa, acompanhada de passagem de muco em 50% dos casos e com menos de 200 g por dia (“pseudodiarreia”). Alguns sintomas podem ser decorrentes da intolerância à lactose, associada em alguns pacientes (cólica, flatulência, náuseas).

Não há alterações ao exame físico, a não ser um estado de ansiedade e desconforto ou dor leve à palpação do abdome. O exame físico é imprescindível porque ajuda a afastar uma doença orgânica grave (massas, organomegalias...). A musculatura abdominal encontra-se relaxada, e geralmente se palpa um sigmoide sensível e repleto de fezes. Qualquer que seja a forma de apresentação clínica, os pacientes com SII parecem estar em excelente estado de saúde, sem nenhuma evidência de doença orgânica. Analise a **Tabela 1** a seguir.

PROBABILIDADE DE SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL (%)			
Nº de Critérios	Idade		
	20 anos	40 anos	60 anos
Homens			
2	51%	38%	26%
4	72%	61%	48%
6	87%	80%	70%
Mulheres			
2	64%	51%	38%
4	82%	73%	61%
6	92%	87%	80%

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SII deve ser feito com:

- Identificação da síndrome clínica típica**
- Exclusão de outras causas**

Quando estiverem presentes sintomas sugestivos de SII, o passo seguinte é aplicar critérios diagnósticos. Os principais são os *critérios de Roma IV* (**Tabela 2**).

Para excluir outras patologias, alguns exames complementares podem ser solicitados de acordo com as características clínicas de cada caso. Contudo, autores modernos têm afirmado que quando o paciente preenche os critérios para a SII e **não tem nenhum sinal de alerta** (ver **Tabela 3**), os exames complementares podem ser dispensáveis! A função dos critérios é justamente tentar separar os portadores de doenças orgânicas dos portadores de SII...

Tab. 2

Critérios de Roma IV (atualizado em 2016) para a Síndrome do Intestino Irritável

Dor abdominal recorrente, pelo menos um dia por semana nos últimos três meses, associada a dois ou mais dos seguintes:

- Relação com evacuação;
- Associada à mudança na frequência das evacuações;
- Associada à mudança na forma (aparência geral) das fezes.

Tab. 3 “Sinais de alerta” que sugerem doença orgânica

Hematoquezia	História familiar de câncer, doença inflamatória intestinal ou doença celíaca
Perda ponderal	Febre recorrente
Anemia	Diarreia crônica intensa

As principais doenças orgânicas que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial estão representadas na **Tabela 4**.

PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA SII

Diarreia Funcional (Importante)
Intolerância à Lactose
Doença Diverticular
Úlcera Duodenal
Doença do Trato Biliar
Parasitose Intestinal (Giardíase, Amebíase)
Gastroenterite Alérgica
Doença de Crohn / Retocolite Ulcerativa
Pólipos
Neoplasias de Cólon
Enteropatia Isquêmica
Hipotireoidismo
Hipertireoidismo
Hiperparatireoidismo
Doença Celíaca

TTRATAMENTO

O tratamento da SII é baseado nas seguintes medidas:

(1) Suporte Psicossocial**- Assegurar a Benignidade do Processo**

O médico deve estar seguro de que não se trata de nenhuma doença orgânica e deve demonstrar isso convincentemente para o paciente. É importante a conscientização de que a doença

é crônica e que, embora possa ser aliviada, é tipicamente recorrente. A solicitação excessiva de exames, bem como a repetição de exames já realizados, deve ser evitada, pois aumenta a ansiedade (o que por sua vez exacerba ainda mais os sintomas, gerando um ciclo vicioso)...

- Medidas Comportamentais

Praticar atividades físicas; evitar o tabagismo e o álcool; ter refeições regulares; diminuir fatores geradores de estresse; evitar o trabalho em sistema de plantão.

(2) Mudanças Dietéticas

É importante evitar alimentos que induzem ou agravam os sintomas... Cafeína, alimentos gordurosos e alimentos ricos em carboidratos pouco absorvidos porém “fermentáveis” (ex.: frutose, rafinose, sorbitol, leguminosas – os chamados “FODMAPS”) devem ser evitados devido aos seus efeitos “flatogênicos” e/ou “irritantes”. A suplementação dietética de fibras com o uso de *Psyllium* (Metamucil) e/ou farelo de trigo, apesar de preconizada por alguns autores, é medida controversa que não demonstrou melhorar de forma consistente a sintomatologia da maioria dos pacientes.

(3) Tratamento Farmacológico

Mais de 2/3 dos portadores de SII apresentam um quadro brando e intermitente que responde bem às medidas conservadoras (suporte psicossocial + modificações dietéticas). Logo, os fármacos são formalmente indicados somente nos casos graves e refratários... Vale dizer que não existe uma única classe de medicamentos que amenize os sintomas de *todos* os pacientes! Como as manifestações clínicas da SII são variáveis, a terapia farmacológica deve se pautar no tipo de sintoma predominante (dor, constipação ou diarreia), sendo considerada uma medida *adjuvante* e não “curativa”...

- **Antiespasmódicos**: hioscina, escopolamina e brometo de pinavério. Reduzem o reflexo gastrocólico, diminuindo a dor e a diarreia pós-prandiais. São indicados para melhorar a dor em cólica, apesar de não existirem evidências definitivas de benefício na literatura. Como se tratam de drogas com ação anticolinérgica, devem ser usadas com muito cuidado em pacientes idosos, pelo risco aumentado de efeitos colaterais neste subgrupo (ex.: constipação, xerostomia, retenção vesical).

- **Antidiarreicos**: indicados para os casos de diarreia refratária às medidas dietéticas. Utiliza-se a loperamida (*Imosec*) ou o difenoxilato (*Lomotil*). A *colestiramina* (quelante de sais biliares) pode ser tentada em casos refratários aos antidiarreicos, pois um subgrupo de pacientes parece ter alterações no ciclo entero-hepático de sais biliares, sendo a diarreia, nestes casos, mediada pelo efeito tóxico direto dessas substâncias quando elas atingem o cólon em maior quantidade (melhorando com o uso de quelantes)... Seja como for, o ideal é

que os antidiarreicos sejam empregados apenas de forma “profilática”, em antecipação aos desencadeantes de diarreia (ex.: eventos estressantes, como uma prova de residência).

- **Anticonstipantes:** diversos laxantes osmóticos, como *lactulose* e *sorbitol*, aumentam a produção de flatos e promovem distensão abdominal, o que costuma ser mal tolerado por portadores de SII... O **polietilenoglicol 3350** (*Miralax*) é um laxante osmótico que não apresenta este inconveniente. Dois novos medicamentos foram desenvolvidos para tentar amenizar a SII com predomínio de constipação: **lubiproston** (*Amitizia*) e **linaclotide** (*Linzess*). Ambos ativam canais de cloreto na mucosa colônica levando a um aumento na secreção intestinal de fluidos, o que acelera o trânsito intestinal!

- **Antagonistas do receptor 5-HT₃ de serotonina:** agentes como o **ondansetron** (*Zofran*) reduzem a hipersensibilidade e a motilidade do tubo digestivo, sendo úteis para combater os sintomas de dor abdominal e diarreia da SII. O **alosetron** (*Lotronex*, 1 mg 2x ao dia) foi desenvolvido especificamente para tratar a dor e a diarreia refratárias. Trata-se de uma medicação com elevado potencial constipante (30% dos usuários desenvolvem constipação significativa), que também acarreta risco de *colite isquêmica* (4 casos a cada 1.000 pacientes)... Por conta deste último paraefeito, inicialmente o FDA havia proibido a comercialização do alosetron, porém, dada a sua grande eficácia em muitos pacientes, o veto foi revisto e seu uso liberado com restrições. O grupo de maior benefício são as mulheres com dor e diarreia refratárias (em homens o benefício não foi tão bem documentado). Tal fármaco é *proibido* em pacientes que apresentam constipação!

- **Psicotrópicos:** pacientes com queixas predominantes de dor abdominal podem se beneficiar de baixas doses de antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina, desipramina, nortriptilina), agentes considerados “moduladores da dor visceral”, independente da coexistência de algum distúrbio psiquiátrico. Por exercerem discreta ação anticolinérgica, tais fármacos seriam ainda mais benéficos em pacientes que também apresentam diarreia... Na vigência de depressão associada, doses “plenas” podem ser empregadas. Antidepressivos do grupo dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina podem trazer benefício aos pacientes francamente deprimidos, porém, não possuem o mesmo efeito de modulação da dor visceral que os tricíclicos. Ansiolíticos (ex.: benzodiazepínicos) não devem ser usados de forma crônica, pois podem causar dependência.

- **Probióticos:** ao modificarem a microbiota intestinal, tais agentes promoveriam uma diminuição na produção entérica de gás, reduzindo, em alguns pacientes, a distensão intestinal e os sintomas decorrentes da hipersensibilidade visceral. O mais estudado na SII foi o *Bifidobacterium infantis* (1 cp 2x dia). Apesar de mais estudos serem necessários para definir

a dose e o tipo ideal de probiótico, muitos optam por associar esse tipo de medicamento, dado seu baixo custo e baixo risco de efeitos adversos!

- **Antifiséticos:** a dimeticona (*Luftal*) tem eficácia controversa na distensão abdominal e flatulência.

(4) Psicoterapia


As técnicas mais usadas são a terapia cognitivo-comportamental, hipnose, técnicas de relaxamento, *biofeedback* e ludoterapia. Pacientes que se recusam a aceitar que fatores psicológicos possam estar envolvidos na gênese de seus sintomas tendem a ser refratários à psicoterapia, assim como aqueles que evoluem com constipação.

PROGNÓSTICO

Entre 60-75% dos pacientes que recebem o diagnóstico de SII (particularmente os casos mais graves) mantêm seus sintomas por toda a vida, com impacto variável na qualidade de vida. Muitos pacientes evoluem com longos períodos de acalmia seguidos de recaídas. Os casos leves podem evoluir para cura espontânea. Até o momento, não é possível prever a evolução da SII num paciente individual.

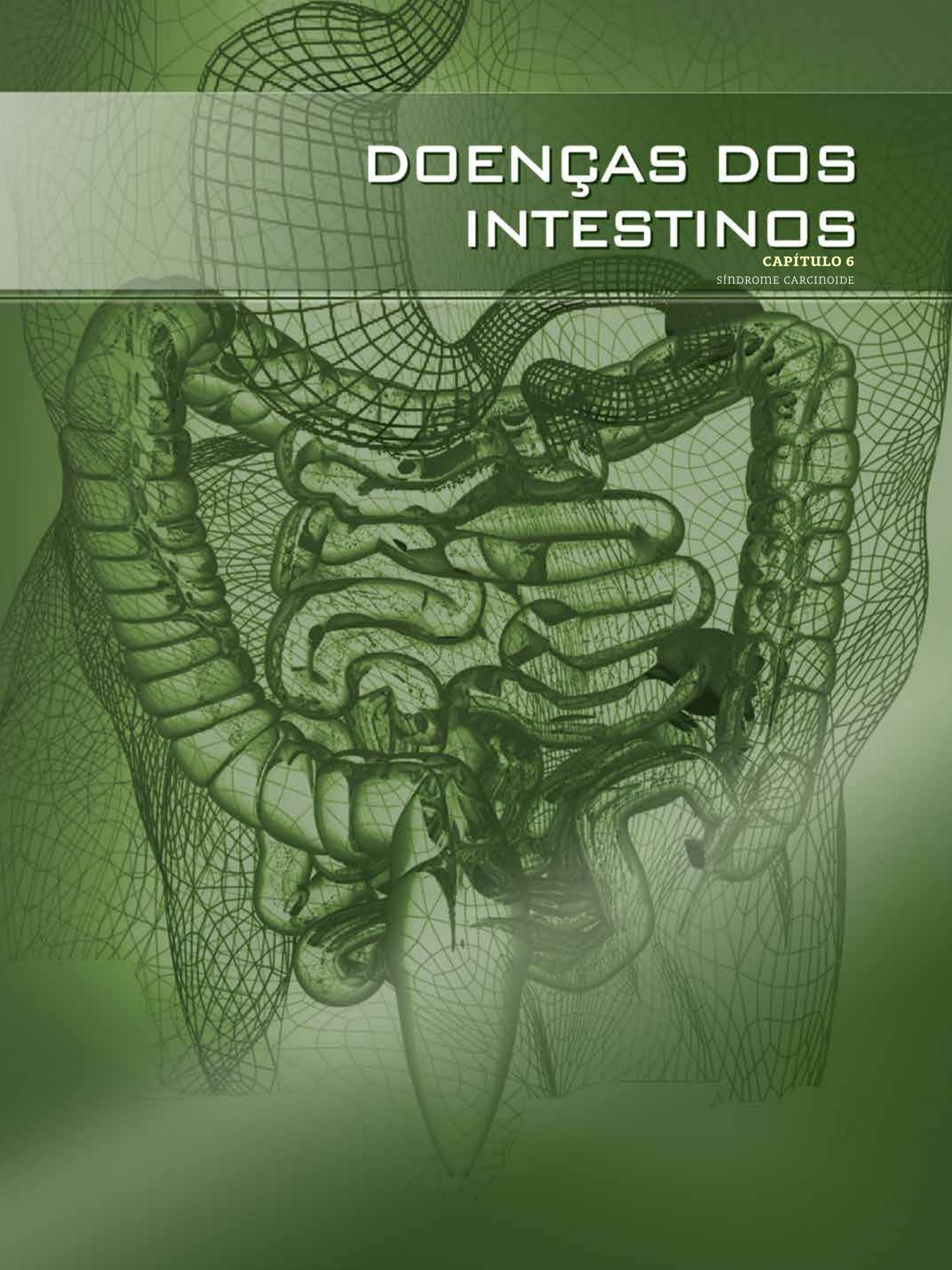
SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
8. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. *Bowel Disorders*. *Gastroenterology*. 2016 Feb.
9. Böhn L et al. *Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial*. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1399–407.e2.
10. Chey WD et al. *JAMA patient page. Irritable bowel syndrome*. *JAMA*. 2015 Mar 3;313(9):982.
11. Ford AC et al. *Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis*. *Am*

- J Gastroenterol.* 2014 Sep;109(9):1350–65.
12. Ford AC et al; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014 Aug;109 (Suppl 1):S2–26.
 13. Garsed K et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut.* 2014 Oct;63(10):1617–25.
 14. Halmos EP et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):67–75.
 15. Lacy BE. The science, evidence, and practice of dietary interventions in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(11):1899–906.
 16. Weinberg DS et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014 Nov;147(5):1146–8.
 17. Begtrup LM et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;11(8):956–62.
 18. Chapman RW et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1508–15.
 19. Videlock EJ et al. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;11(9):1084–92.
 20. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Oct 25;367(17): 1626–35 sE.
-
- 

DOENÇAS DOS INTESTINOS

CAPÍTULO 6
SÍNDROME CARCINOIDE



TUMOR CARCINOIDE

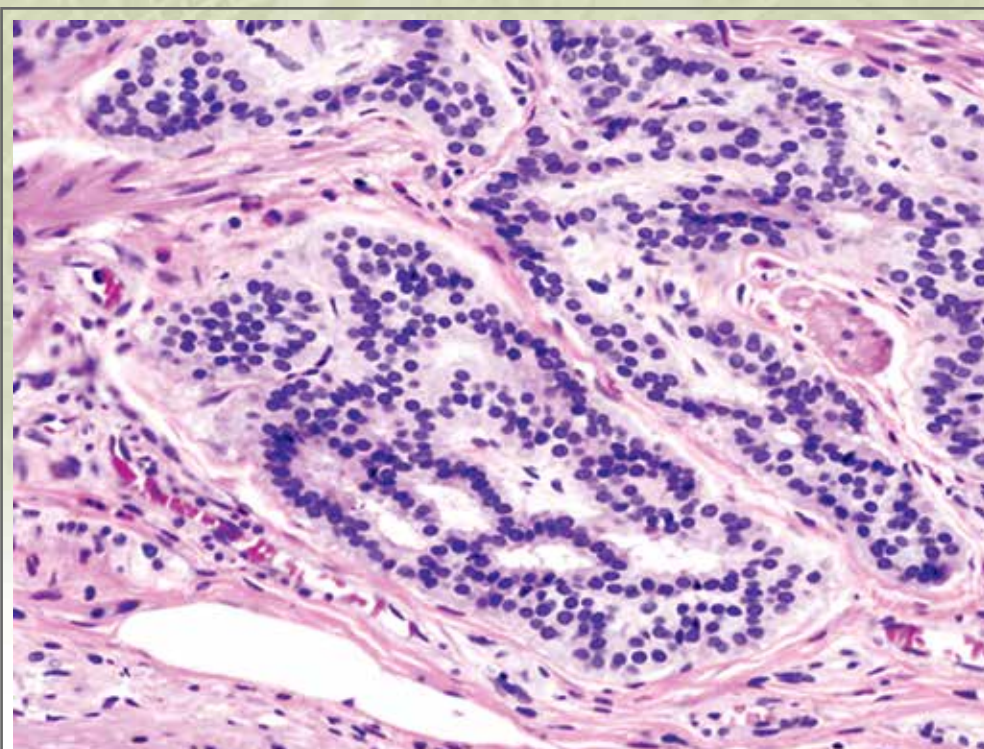


Fig. 1: Tumor carcinóide do intestino delgado, corado pela hematoxilina-eosina.

INTRODUÇÃO

O termo “carcinóide” foi cunhado em 1907 pelo patologista alemão *Oberndorffer* para descrever uma neoplasia do tubo digestivo que histologicamente se assemelhava a um carcinoma, porém, presumia-se (erroneamente) que sempre possuísse comportamento “benigno” (**FIGURA 1**).

Nos dias de hoje, falar em “carcinóide” até poderia ser considerado um anacronismo, mas o fato é que o termo se consolidou na literatura médica ao longo do século XX e, do modo como atualmente é utilizado, se refere a um tipo especial de **tumor de células neuroendócrinas**. Estas são as famosas células “enterocromafins” (que se coram pelo cromato de potássio, o que indica a existência de serotonina no citoplasma), também chamadas de “células argentafins” (que se coram pela prata), as quais se encontram dispersas pela mucosa de todo o trato aerodigestivo. Sabemos que os carcinóides, na realidade, apresentam potencial maligno variável, e sabemos também que diversos outros órgãos são capazes de albergar um tumor carcinóide primário (ex.: pulmões, timo, tireoide, testículos, ovários, bexiga entre outros).

Por serem derivados de células produtoras de hormônios e outras substâncias biologicamente ativas, os carcinóides **PODEM** se manifestar por meio de uma síndrome paraneoplásica peculiar: a **síndrome carcinóide**, que será descrita em detalhes neste capítulo.

EPIDEMIOLOGIA

Os carcinóides são relativamente raros, com incidência estimada entre 4-6 casos por 100.000 pessoas/ano. Séries de necrópsia, por outro lado, quase sempre relatam uma proporção maior, o que pode ser explicado pela natureza indolente da maioria desses tumores (muitos pacientes acabam morrendo de outras causas sem receber

o diagnóstico em vida)... A ocorrência dos carcinóides e tumores neuroendócrinos em geral vêm aumentando nas últimas décadas, devido à maior capacidade de detecção dos exames de imagem e endoscópicos! Nos EUA, os carcinóides são um pouco mais frequentes em negros e no sexo masculino, e a média de idade ao diagnóstico é de 63 anos. O único fator de risco descrito é uma *história familiar positiva em parente de primeiro grau* (risco relativo de 3,6). Não há etiologia conhecida.

Um tópico bastante controverso na literatura é a distribuição dos tumores carcinóides no corpo, quer dizer, **em que local eles aparecem com maior frequência?** Leia atentamente os parágrafos a seguir...



Todos concordam que a região mais comum de surgimento dos tumores carcinóides é o tubo digestivo (até 2/3 dos casos), seguido pela árvore broncopulmonar (quase todo o 1/3 restante). Outras localizações seriam excessivamente raras... Contudo, algumas referências de prova (em particular os livros de cirurgia, como o *Sabiston*) afirmam que o sítio mais comum de surgimento dos tumores carcinóides é o **apêndice**, ao passo que outras fontes (geralmente livros de clínica) citam o **íleo terminal** como o local mais importante – **Tabela 1**.

Tab. 1

Localização Mais Comum dos Tumores Carcinóides, Segundo Diferentes Fontes	
Literatura Cirúrgica	Literatura Clínica
APÊNDICE	ÍLEO

É claro que na hora da prova isso gera uma confusão tremenda! Então, aí vai um macete (meio óbvio, diga-se de passagem): *se a questão sobre localização dos tumores carcinóides estiver na prova de cirurgia, marque APÊNDICE; caso contrário, marque ÍLEO!!!*

Para complicar ainda mais, nos últimos anos tem-se constatado que a proporção de carcinoides localizados no RETO está aumentando, em detrimento das demais topografias. Inclusive, já há menção na literatura especializada que, possivelmente, o local mais comum de surgimento dos tumores carcinoides será (ou já é) o *reto*... Por enquanto – para as provas de residência – vamos nos ater ao macete do parágrafo anterior...

SAIBA MAIS...

Uma possível explicação para a controvérsia

Tumores carcinoides em geral são assintomáticos, sendo descobertos por acaso quando da realização de exames. Logo, pode-se esperar que, dependendo da acurácia de determinado exame e da frequência com ele é feito, a taxa de detecção dos carcinoides em diferentes sítios anatômicos varie em função do tipo de estudo realizado... Na literatura cirúrgica, a maioria dos estudos envolve carcinoides diagnosticados em espécimes cirúrgicos. Como a apendicectomia é um dos procedimentos mais realizados na prática, e como em 1 a cada 300 apendicectomias encontra-se um tumor carcinóide, o local onde os carcinoides seriam “aparentemente” mais frequentes é o apêndice (viés de seleção). No caso da literatura clínica, o íleo seria o sítio mais frequente pelo fato de ser o mais associado ao surgimento da síndrome carcinóide. A base de dados do Instituto Nacional do Câncer dos EUA, o SEER (*Surveillance, Epidemiology and End-Results*), só contabiliza os carcinoides “cl clinicamente significativos”, isto é, desconsidera grande parte dos carcinoides fortuitamente diagnosticados numa apendicectomia (que, como veremos, costumam ser curados apenas com este procedimento). Por conseguinte, o SEER afirma que a maioria dos carcinoides aparece no íleo, sendo possível que isso também reflita apenas mais um viés metodológico... Já o recente aumento na proporção de carcinoides retais (do ano 2000 em diante) seria justificado pelo uso da colonoscopia como *screening* para Ca colorretal... Enfim, TALVEZ ACIÊNCIA AINDA NÃO CONHEÇA, DE FATO, O SÍTIO VERDADEIRAMENTE MAIS COMUM DOS TUMORES CARCINOIDES, daí toda essa confusão na literatura!!!

CLASSIFICAÇÃO

Tradicionalmente, os tumores carcinoides eram classificados em função de sua origem

embrionológica. Acreditava-se que essa informação fosse suficiente para definir características clínicas e prognósticas do tumor em 100% das vezes... Desse modo, os carcinoides foram relacionados a um dos três segmentos do intestino embrionário, a saber: (1) anterior ou “*foregut*”, (2) médio ou “*midgut*” e (3) posterior ou “*hindgut*”. Observe a **Tabela 2**.

Segundo esse sistema, os carcinoides derivados do intestino embrionário *anterior* teriam menos chance de produzir a síndrome carcinóide (30% dos casos), mas poderiam causar outras síndromes endócrinas, como a de Cushing (pela secreção ectópica de ACTH). Já os tumores derivados do intestino *médio* seriam os principais causadores da síndrome carcinóide (70%), pelo fato de tipicamente secretarem serotonina e outras substâncias vasoativas como prostaglandinas, taquicinas e substância P. Tumores oriundos dessa região também seriam mais propensos à invasividade, evoluindo de forma mais agressiva... Os carcinoides do intestino *posterior*, por sua vez, seriam os de melhor prognóstico e não causariam a síndrome carcinóide!

Posteriormente viu-se que a classificação embrionária não era capaz de prever o prognóstico em todos os casos, isto é, o local de surgimento de um tumor carcinóide nem sempre determina seu comportamento biológico... O grau de diferenciação celular e o índice proliferativo, por exemplo, independem do sítio de origem e exercem muito mais influência no prognóstico da doença, logo, constituem parâmetros mais fidedignos! Uma nova classificação dos tumores carcinoides foi então desenvolvida, e é a mais utilizada na atualidade: trata-se da **classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO)** – ver **Tabela 3**.

Vale ressaltar que os carcinoides gástricos e pulmonares possuem classificações próprias – ver **Tabelas 4 e 5**. Às vezes, estas classificações são objeto de questões de prova...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Conforme dissemos, a maioria dos tumores carcinoides não produz sintomas, pois em geral, trata-se de neoplasias indolentes descobertas por acaso. As manifestações clínicas que denunciam sua presença se devem a um crescimento localmente invasivo do tumor ou ao surgimento da síndrome carcinóide. *Esta, na maior parte das vezes, só aparece se houver metástases à distância.*

Tab. 2 Classificação "Embrionária" dos Tumores Carcinoides

Intestino Anterior	Trato Respiratório, Timo, Estômago e Pâncreas	Produção de 5-HTP (hidroxitriptofano), histamina e ACTH
Intestino Médio	Delgado e Cólon Proximal	Produção de 5-HT (serotonina), taquicinas e outros mediadores vasoativos
Intestino Posterior	Cólon Distal e Reto	Produção de Somatostatina e Peptídeo YY

Tab. 3		Classificação da WHO
WHO I	Tumor <i>bem diferenciado</i> , com <i>baixo índice proliferativo</i> (< 2%) Geralmente tem < 2 cm e está confinado à mucosa ou submucosa	
WHO II	Também é <i>bem diferenciado</i> , mas possui <i>alto índice proliferativo</i> (entre 2%-15%) Geralmente tem > 2 cm e costuma ser localmente invasivo	
WHO III	Tumores <i>pouco diferenciados</i> com <i>índice proliferativo extremamente alto</i> (> 15%) São de grande tamanho e apresentam metástases ao diagnóstico	

Tab. 4		Classificação dos Carcinoides Gástricos
Tipo I	70-80% dos casos. Predominam em mulheres e se associam à gastrite atrófica/anemia perniciosa. Geralmente têm < 1 cm e costumam ser multicêntricos.	
Tipo II	5% dos casos. Ocorrem junto ao gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison), em geral no contexto da síndrome de NEM-1 (Neoplasia Endócrina Múltipla).	
Tipo III	Até 20% dos casos. Não possuem relação com gastrite atrófica, gastrinoma ou NEM-1. Têm comportamento agressivo, apresentando metástases ao diagnóstico em até 65% dos casos.	

Obs.: nos carcinoides gástricos tipos I e II existe **HIPERGASTRINEMIA** secundária à gastrite atrófica ou gastrinoma. O tipo III é esporádico, sem relação com hipergastrinemia.

Tab. 5		Classificação dos Carcinoides Pulmonares
Típicos	Baixo índice proliferativo, ausência de necrose	
Atípicos	Alto índice proliferativo, presença de necrose	

Obs.: alguns autores incluem nesta classificação certos subtipos de carcinoma broncogênico: grandes células e pequenas células ("oat cell"), uma vez que os mesmos também derivam de células neuroendócrinas... A diferença é que, estes últimos apresentam índice proliferativo extremamente alto, tendência à disseminação metastática e, conseqüentemente, péssimo prognóstico.

SAIBA MAIS...

Receia-se que o uso prolongado de *Inibidores da Bomba de Prótons* (IBP), ao promover hipergastrinemia, estimule o surgimento de carcinoides gástricos (como nos tipos I e II da doença). Todavia, até hoje nunca foi demonstrado que o uso de IBP aumenta a incidência de carcinóide gástrico em humanos, mas em cobaias isso já foi confirmado...

As manifestações locorregionais dependem do sítio de origem. No trato respiratório, os carcinoides se comportam como qualquer tumor endobrônquico, provocando hemoptise, tosse, pneumonias de repetição e atelectasia obstrutiva. Mais de 75% dos casos são prontamente identificados pela radiografia (geralmente nódulo/massa com 2-5 cm de diâmetro). No tubo digestivo, os carcinoides também se comportam como outros tumores intraluminais, causando dor abdominal e sintomas obstrutivos. Um fato curioso é que os carcinoides estimulam uma intensa *reação desmoplásica* quando penetram até a camada serosa – diversas substâncias produzidas pelo tumor justificam a formação exagerada de tecido fibrótico! A consequente distorção anatômica promove angulação e estreitamento do lúmen, cursando, em geral, com "suboclusão intestinal" intermitente – ver **FIGURA 2**.

Vale frisar que a maioria dos carcinoides do apêndice se localiza na "ponta" do órgão e possui pequeno tamanho (< 1 cm), sendo absolutamente assintomáticos. Em menos de 10% dos casos, a lesão acomete a base apendicular,

onde pode obstruir o lúmen e provocar apendicite aguda... No reto, os carcinoides podem causar hematoquezia e obstrução.



Fig. 2: Este tumor carcinóide do delgado penetrou até a camada serosa, gerando intensa reação desmoplásica local. Com isso, houve distorção fibrótica da parede intestinal e retração do meso adjacente, provocando angulação e obstrução parcial.

SÍNDROME CARCINOIDE

Apesar de representar a manifestação mais clássica dos tumores carcinoides, sabemos que a síndrome carcinóide ocorre em < 10% dos

casos! Antigamente acreditava-se que a serotonina fosse a única responsável pelo quadro, mas hoje sabemos que diversas substâncias cossecretadas pelo tumor também justificam alguns de seus sinais e sintomas... As lesões mais associadas são os carcinoides do intestino delgado, que só produzem a síndrome carcinoide na vigência de metástases hepáticas. Carcinoides do reto, por outro lado, não costumam provocar síndrome carcinoide, nem mesmo quando há metástases... Nas demais localizações tumorais o surgimento da síndrome é variável, e pode ocorrer na ausência de metástases hepáticas quando o tumor primário tem origem num órgão extra-abdominal (ex.: pulmão, timo etc.).



Por que os carcinoides gastrointestinais precisam ter metástases hepáticas para desenvolver a síndrome carcinoide?

A serotonina e demais substâncias secretadas por esses tumores são drenadas pela circulação porta e rapidamente degradadas no fígado (“efeito de primeira passagem”). Desse modo, na ausência de metástases hepáticas (que secretam diretamente na circulação sistêmica, “bypassando” o fígado), os mediadores bioativos não atingem concentrações sistêmicas significativas!

Tumores cuja drenagem venosa não é feita pela circulação porta hepática, como os tumores extra-abdominais, se produzirem mediadores bioativos terão essas substâncias diretamente secretadas na circulação sistêmica, gerando a síndrome carcinoide mesmo na ausência de metástases.

Os elementos que compõem a síndrome carcinoide e suas respectivas frequências clínicas são descritos na **Tabela 6**.

Tab. 6

A Síndrome Carcinoide	
"Flushing" Cutâneo	80%
Diarreia	30-80%
Lesão Cardíaca	10-70%
Asma	< 25%

Vamos destrinchar agora cada um desses comemorativos...

“FLUSHING” CUTÂNEO. Existem 4 formas distintas de *flushing* cutâneo associado aos tumores carcinoides:

1. *Flushing* “Eritematoso” - é o tipo mais comum, acometendo face, tronco e membros superiores. Tem rápido início e curta duração (1-5 min), sendo acompanhado por sensação de “calor”. Aparece nas fases iniciais da síndrome carcinoide, em geral, com tumores de delgado que apresentam poucas metástases hepáticas.
2. *Flushing* “Violáceo” - distribui-se pela mesma topografia que o tipo “eritematoso”,

apresentando duração discretamente mais longa. O que o caracteriza é a tonalidade mais escura associada à existência de telangiectasias irreversíveis. O paciente não costuma ter sensação de “calor”, pois já está acostumado ao *flushing*... Aparece nas fases mais tardias da síndrome carcinoide associada aos tumores de delgado, em geral quando a carga metastática é elevada. Observe a **FIGURA 3**.

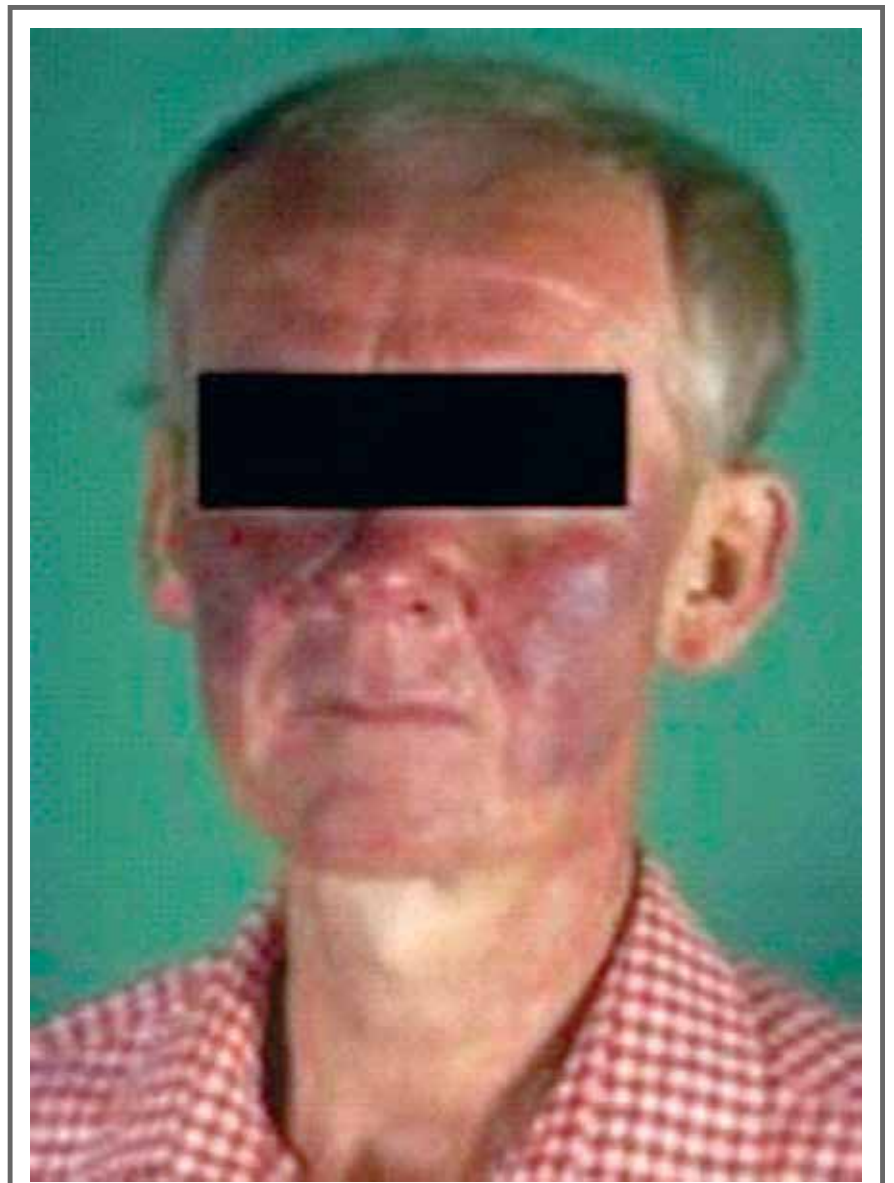


Fig. 3: Flushing “violáceo” da síndrome carcinoide.

3. *Flushing* “Persistente” - dura de horas a dias, e pode acometer o corpo inteiro. Acompanha-se de edema facial, lacrimejamento, salivação e hipotensão arterial. Costuma aparecer nos carcinoides brônquicos avançados.
4. *Flushing* “Vermelho Brillante” - é o *flushing* típico dos tumores que cossecretam histamina, como os carcinoides gástricos. Possui coloração vermelho vivo, brilhante, e pode ser pruriginoso.

O *flushing* cutâneo pode ser espontâneo ou provocado. São fatores desencadeantes: estresse físico e mental, álcool, condimentos picantes e uso de certas drogas (ex.: descongestionantes nasais). Dentre os fármacos que o estimulam merece destaque a *pentagastrina*, que pode ser usada como teste provocativo. Hoje já está claro que a serotonina NÃO é o produto tumoral responsável pelo *flushing*, pois não existe correlação direta entre seus níveis séricos e a ocorrência do sintoma. Inibidores de serotonina, inclusive, não são eficazes em evitar o *flushing*... Estudos recentes incriminam as *taquicinininas* (uma família de peptídeos neuroendócrinos) como os principais mediadores desta manifestação da síndrome carcinoide! O octreotídeo (análogo da somatostatina) inibe a síntese e a liberação de taquicinininas pelas células neuroendócrinas. Ao darmos octreotídeo para o paciente antes da realização do teste da pentagastrina, conseguimos impedir o desenvolvimento do *flushing*...

DIARREIA. A *serotonina* é o principal mediador da diarreia na síndrome carcinoide, estimulando a peristalse e a secreção hidroeletrólítica gastrointestinal. Outros mecanismos também podem ser operantes, como o supercrescimento bacteriano secundário à obstrução intestinal parcial (o que leva à má absorção). Os episódios são tipicamente “explosivos”, acompanhados por dor abdominal em cólica. Drogas que bloqueiam receptores de serotonina, como ondasetron e metisergida, conseguem amenizar a diarreia, assim como o já citado octreotide, que inibe a secreção das células neuroendócrinas.

LESÃO CARDÍACA. Tanto a serotonina quanto as taquicininas parecem ser as responsáveis pelo surgimento de *endomiocardiofibrose*. As lesões podem se estender aos folhetos valvares, causando estenose pulmonar e regurgitação tricúspide. A incidência depende muito da sensibilidade do método diagnóstico utilizado (ex.: um ecocardiograma bem feito detecta a cardiopatia carcinoide em até 70% das vezes, mas o exame clínico só é positivo em 10-15% dos casos). O mecanismo parece ser a indução local da expressão de TGF-beta (fator de crescimento transformador-beta), uma citocina sabidamente pró-fibrogênica. Histologicamente, as lesões apresentam miofibroblastos embebidos numa matriz de colágeno e mucopolissacarídeos.

Curiosamente, na maioria das vezes as lesões acometem apenas o lado DIREITO do coração. Os mediadores humorais da síndrome carcinoide também são metabolizados na circulação pulmonar e, por conseguinte, quando o sangue chega ao átrio direito ele está rico em mediadores neuroendócrinos, mas quando ele atinge o átrio esquerdo, sua concentração já foi significativamente reduzida... Tanto é assim que nos carcinoides pulmonares (que secretam diretamente para as veias pulmonares), e nos portadores de forame oval patente, também pode haver cardiopatia carcinoide à esquerda...

ASMA. Ao contrário do que muita gente pensa, a asma é uma das manifestações menos frequentes da síndrome carcinoide. Provavelmente, é secundária ao efeito broncoconstrictor de mediadores como as taquicininas e a bradocinina, que também promovem edema da mucosa brônquica.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES MAIS RARAS. A fibrose espontânea pode afetar outros órgãos e tecidos, como os *vasos mesentéricos* (isquemia intestinal segmentar), o *retroperitônio* (encarceramento dos ureteres e uropatia obstrutiva) e o *pênis* (doença de Peyronie). Muito raramente as articulações podem ser “congeladas” (artropatia carcinoide). A **pelagra** (deficiência de niacina, ou vitamina B3) aparece em pacientes que possuem extensa carga tumoral: o triptofano é um precursor tanto da serotonina quanto da vitamina B3, e pode ser consumido em grandes quantidades pelas células tumorais, causando hipovitaminose B3.

Os sintomas de pelagra são: *rash* eritemato-descamativo em regiões fotoexpostas, diarreia e confusão mental (o famoso “DDD” = Dermatite, Diarreia e Demência).

- O que é “Crise Carcinoide”?

Crise Carcinoide é uma condição ameaçadora à vida que consiste numa exacerbação súbita de todas as manifestações da síndrome carcinoide. Cursa tipicamente com *flushing* generalizado, diarreia, broncoespasmo, hipotensão arterial, taquicardia e hipertermia. O quadro pode ser espontâneo, mas classicamente é desencadeado pela *indução anestésica*. Fatores como infecções, quimioterapia e embolização arterial do tumor também são capazes de provocá-la. Todo portador da síndrome carcinoide deve receber profilaxia da crise carcinoide com infusão intravenosa de altas doses de octreotide + antagonistas dos receptores H1 e H2 de histamina antes de ser submetido a um procedimento cirúrgico. O tratamento da crise instalada também é feito com essas drogas.

DIAGNÓSTICO

Nos pacientes que não expressam a síndrome carcinoide, o diagnóstico só pode ser estabelecido pela análise histopatológica do tumor (detectado por acaso ou após sintomas locais regionais). A **imuno-histoquímica para cromogranina A (CgA), enolase neurônio-específica (NSE), sinaptofisina e serotonina**, representa o método de escolha para confirmação da origem neuroendócrina das células tumorais, em detrimento das antigas colorações *argirofílicas* e *cromafins* utilizadas no início do século passado.

Nos pacientes que apresentam sinais e sintomas da síndrome carcinoide, o diagnóstico é inicialmente pesquisado através de exames bioquímicos, medindo produtos da secreção tumoral – ou seus metabólitos – no sangue e na urina do paciente. Os dois exames atualmente recomendados como *screening* de tumor carcinoide nesses casos são a **dosagem de CgA no sangue e ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) na urina de 24 horas**, que devem ser feitos em conjunto para aumentar a sensibilidade diagnóstica.

A cromogranina A é uma proteína encontrada no interior das vesículas secretórias de todas as células neuroendócrinas, tendo como função provável o armazenamento dos produtos tumorais nessas vesículas. Todo tumor neuroendócrino secreta cromogranina A, independente do tipo de mediador principal que é produzido por suas células... Assim, a CgA é um marcador *genérico* dos tumores neuroendócrinos, detectável tanto no sangue quanto na imuno-histoquímica tecidual.

Tab. 7 Fatores que Interferem na Dosagem de 5-HIAA na urina de 24h			
Resultado Falso-Positivo		Resultado Falso-Negativo	
Alimentos	Drogas	Alimentos	Drogas
- banana	- paracetamol	NENHUM	- corticotropina
- abacate	- cafeína		- heparina
- café	- fluorouracil		- imipramina
- berinjela	- salicilatos		- isoniazida
- pecan	- reserpina		- metildopa
- abacaxi	- L-dopa		- inibidores da MAO
- ameixa	- melfalan		- fenotiazinas
- nozes	- metanfetaminas		- prometazina
- chocolate	- ISRS (ex.: fluoxetina)		- clorpromazina
- chás			

O 5-HIAA representa o produto da metabolização da serotonina pelo fígado e pela circulação pulmonar. A serotonina até pode ser diretamente medida, mas tem menos sensibilidade para o diagnóstico da síndrome carcinóide (pois seus níveis são mais variáveis ao longo do tempo)... A quantidade de 5-HIAA presente na urina de 24h reflete com acurácia a quantidade total de serotonina produzida por dia! Valores > 6 mg/dia são condizentes com o diagnóstico. É importante mencionar que diversos fármacos e alimentos podem interferir com o ensaio que dosa o 5-HIAA na urina, e por isso devem ser evitados durante a coleta do exame (Tabela 7). O método de escolha para a mensuração é a *cromatografia líquida de alta performance* (HPLC). Em geral, recomenda-se que 2 dosagens sejam realizadas, antes de tirar conclusões definitivas...

EXAMES PARA A LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES CARCINOIDES

Imagine que temos um paciente com suspeita de síndrome carcinóide (ex.: homem de 65 anos com história de *flushing* cutâneo + diarreia de início recente). Submetemos este paciente a um rastreio bioquímico com dosagem de 5-HIAA na urina de 24h e cromogranina A (CgA) no sangue e ambos os testes foram positivos. Cabe então perguntar: *qual é o próximo passo diagnóstico?* A resposta é: localizar a neoplasia.

Como os tumores carcinóides podem se originar em qualquer tecido que possua células neuroendócrinas (isto é, praticamente qualquer tecido do corpo), a identificação por métodos de imagem deve ser custo-efetiva, o que significa que não devemos “sair tomografando” o paciente da cabeça aos pés... Tal conduta seria completamente irracional, até porque o tumor pode ser extra-abdominal e ter volume relativamente pequeno, passando despercebido aos olhos do radiologista desavisado...

Felizmente, as células neuroendócrinas (e os tumores carcinóides que delas se originam) expressam em sua superfície receptores para somatostatina. Assim, é possível se valer de um artifício laboratorial (“marcando” análogos de somatostatina, como o octreotide, com isótopos radioativos), de modo a permitir a realização da chamada **cintilografia para receptores de**

somatostatina – o famoso “*octreoscan*”, que avalia o corpo inteiro do paciente (FIGURA 4). A sensibilidade deste método é de 80-90%.



Fig. 4: Octreoscan. Paciente de 65 anos apresentando *flushing* cutâneo, diarreia explosiva e insuficiência tricúspide, com níveis aumentados de CgA no sangue e 5-HIAA na urina de 24h... Observe a presença de metástases hepáticas positivas para receptor de somatostatina.

Nos dias de hoje, o método de imagem mais sensível para a localização dos tumores carcinóides é a *tomografia por emissão de pósitrons utilizando 5-HTP marcado com carbono-11* (C^{11} -5-HTP PET-scan). O 5-HTP (hidroxitriptofano) é um precursor da serotonina captado pelas células dos tumores carcinóides. Após o advento das modernas câmeras de PET-scan, tornou-se possível, com esta técnica, localizar lesões tão pequenas quanto 0,5 cm! Vale dizer que o PET scan convencional (utilizando F^{18} -fluorodeoxiglicose, o FDG-PET-scan, que localiza neoplasias com alta taxa metabólica) não é útil para detectar carcinóides, já que se trata de tumores, em geral, indolentes...

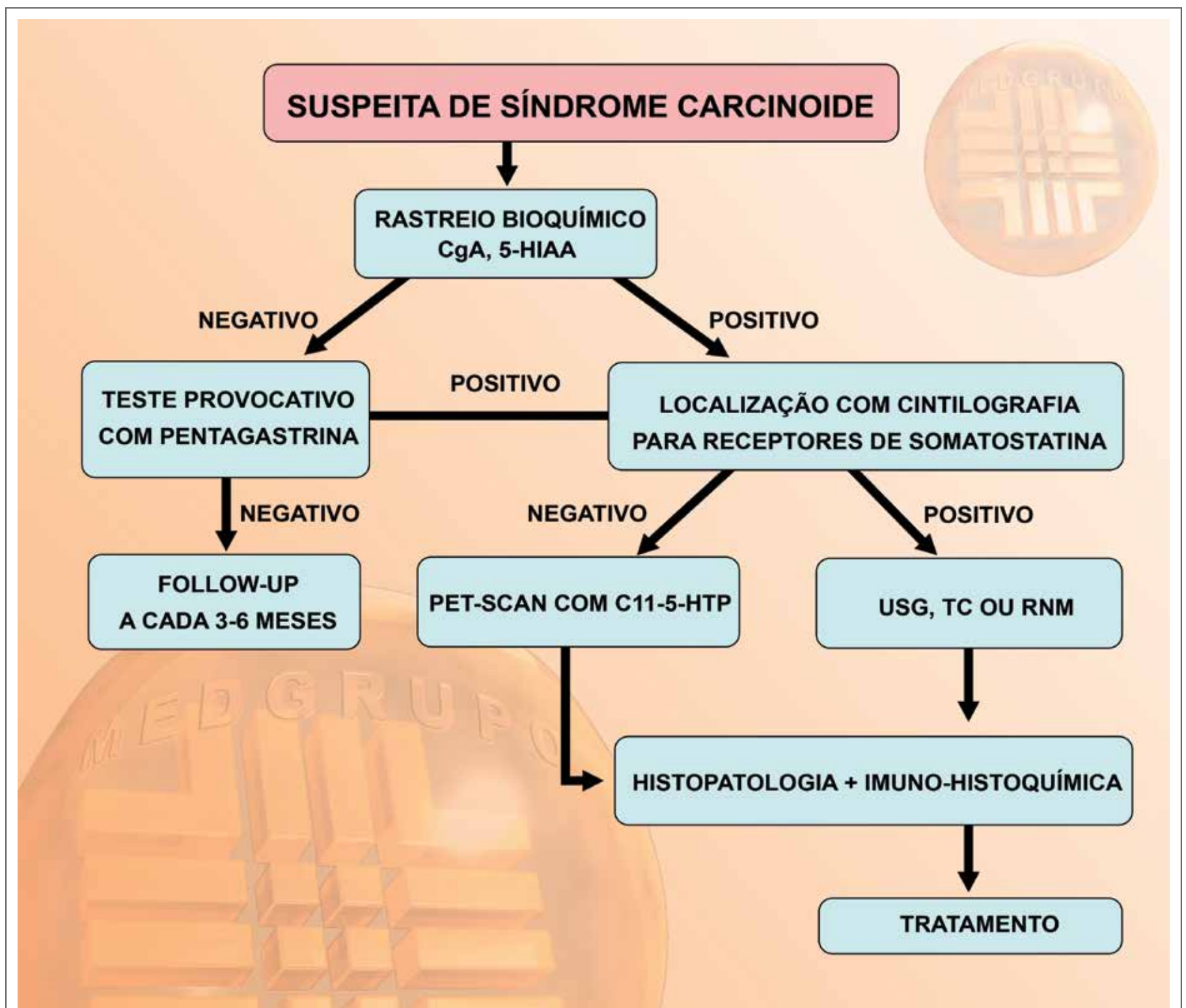


Fig. 5: Algoritmo diagnóstico da síndrome carcinoide.

Após a localização das lesões, deve-se lançar mão dos métodos de imagem convencionais (USG, TC ou RNM, conforme disponibilidade) a fim de delinear melhor a anatomia das lesões... O passo final é a realização da biópsia confirmatória, aplicando as técnicas de imunohistoquímica descritas. Observe, na **FIGURA 5**, um algoritmo diagnóstico.

TRATAMENTO

1 - CONTROLE DO TUMOR

A maioria dos tumores carcinoides assintomáticos e descobertos por acaso podem ser curados por ressecção. É o que acontece, por exemplo, quando uma ou mais lesões pequenas e superficiais são encontradas na mucosa gástrica durante uma endoscopia digestiva alta (**FIGURA 6**), ou na mucosa retal durante uma colonoscopia. Carcinoides gástricos invasivos, por outro lado, devem ser submetidos à gastrectomia + linfadenectomia. Carcinoides retais > 2 cm devem ser submetidos à ressecção do reto.

ATENÇÃO Os carcinoides do apêndice em geral têm menos de 1 cm e se localizam na “ponta” do órgão. Para tais lesões a **apendicectomia** é curativa em quase 100% das vezes! Quando a lesão tem > 2 cm, se localiza na “base” e/ou invade o meso do apêndice (ou quando ocorre recidiva local após apendicectomia) o tratamento preconizado é a **hemicolecotomia direita**, pois a chance de disseminação locorreional é bem maior nesses contextos.

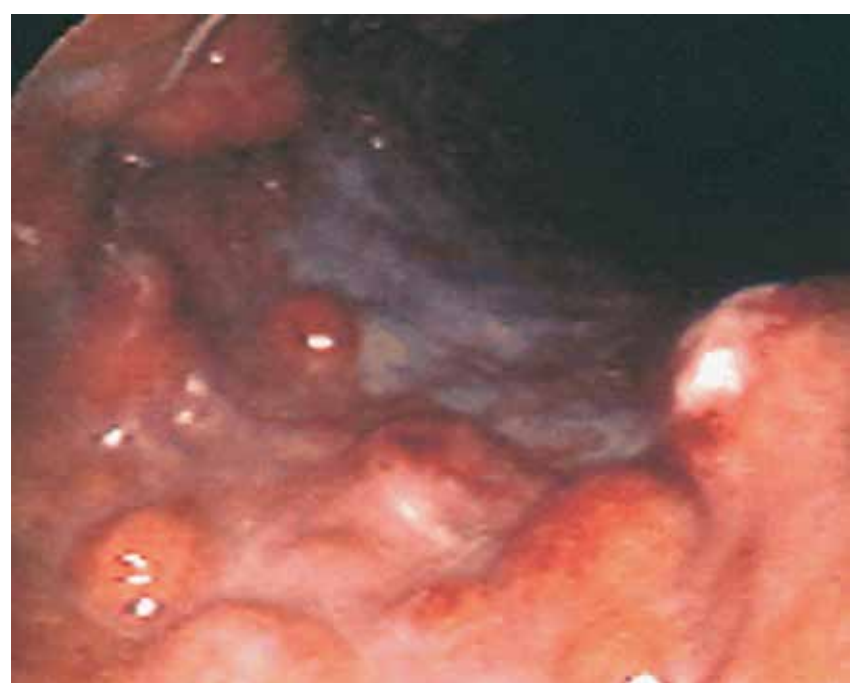


Fig. 6: Pólipos gástricos em paciente do sexo feminino com gastrite atrófica e hipergastrinemia. Após ressecção endoscópica, o histopatológico revelou tratar-se de tumor carcinoide multicêntrico.

Carcinoides ileais < 1 cm e sem metástases nodais podem ser curados pela **enterectomia segmentar**. Tumores > 1 cm, múltiplos e/ou acompanhados de metástases nodais (independentemente do tamanho da lesão primária) são mais bem abordados com uma ampla ressecção intestinal que englobe o meso adjacente, associada à linfadenectomia. Lesões no íleo terminal podem requerer hemicolecotomia direita e lesões duodenais podem ser abordadas com ressecção endoscópica ou duodenopancreatectomia, na dependência do tamanho do tumor.

No caso dos carcinoides brônquicos, a ressecção broncoscópica em geral não é recomendada. Se o risco cirúrgico permitir, deve-se proceder à ressecção cirúrgica da lesão, acompanhada de linfadenectomia hilar/mediastinal.

A presença de implantes nodais ou hepáticos nem sempre inviabiliza a cura, devendo-se ressecar os depósitos metastáticos sempre que possível (ou tentar alternativamente, no caso das metástases hepáticas, a radio/quimioembolização ou crioablação das lesões). O transplante hepático não possui bons resultados, no entanto, pode ser realizado em pacientes com < 50 anos de idade que apresentem fígado extensamente metastático e síndrome carcinoide incontrolável com o tratamento clínico (ver adiante), desde que não existam metástases em outros locais.

Enfim, independentemente da localização do tumor carcinoide – bem como da presença ou não de sintomas – devemos sempre tentar ressecar o máximo de doença possível (fazendo o chamado *debulking* do tumor, ou “citorredução”). Tal estratégia é considerada adjuvante até mesmo para os tumores avançados e incuráveis: quanto menos massa tumoral, menos hormônio é secretado, e melhor tende a ser a resposta ao tratamento clínico e a qualidade de vida do doente (a citorredução cirúrgica compõe a estratégia paliativa dos tumores carcinoide avançados)!

2 - CONTROLE DA SÍNDROME CARCINOIDE

A abordagem terapêutica da síndrome carcinoide é multimodal, envolvendo o *debulking* do tumor (já que na maioria das vezes existe doença metastática extensa) combinado ao tratamento clínico para controle dos sintomas e inibição da síntese hormonal.

Nas fases iniciais, mudanças no estilo de vida para evitar fatores desencadeantes (ex.: estresse físico e emocional, álcool, comidas condimentadas e drogas que precipitem os sintomas) podem ser as únicas medidas necessárias para o controle sintomático.

Cada sintoma da síndrome carcinoide também pode ser abordado individualmente... A diarreia pode ser amenizada com o uso de loperamida ou difenoxilato (antidiarreicos). A cardiopatia carcinoide sintomática deve ser tratada com as mesmas drogas indicadas para a insuficiência cardíaca congestiva em geral (diuréticos de alça, IECA ou BRA e etc.). O broncoespasmo pode ser combatido com o uso de agonistas beta-2 adrenérgicos inalatórios (que não estimulam a secreção hormonal pelo tumor)... Drogas que antagonizam a síntese de serotonina (ex.: alfametildopa) ou seus receptores (ex.: metisergida) NÃO SÃO mais utilizadas, por serem menos eficazes e menos seguras que os análogos de somatostatina (ver adiante). Tumores que hipersecretam histamina (como os carcinoide gástricos) se beneficiam da associação de bloqueadores H1 e H2.

Uma conduta rotineiramente adotada em todos os casos de síndrome carcinoide é a **suplementação de niacina**. Numa pessoa normal, menos de 1% do triptofano corporal é utilizado na síntese de serotonina. Nos portadores de síndrome carcinoide, mais de 60%

do triptofano pode ser desviado para a síntese daquele hormônio. O resultado é a deficiência de niacina ou vitamina B3, uma substância que tem o triptofano como precursor... Clinicamente, a hipovitaminose B3 se manifesta como pelagra (DDD = Dermatite, Diarreia e Demência), logo, a suplementação de niacina evita a sua ocorrência.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

A *somatostatina* inibe a atividade das células neuroendócrinas (saudáveis e neoplásicas). Por ter meia-vida extremamente curta (cerca de 2,5 minutos), ela deve ser substituída por análogos sintéticos com ação mais duradoura, os “octapeptídeos”, como octreotide, lanreotide e vapreotide. O uso dessas medicações diminui a síntese hormonal e exerce efeitos antiproliferativos nas células do tumor carcinoide! Logo, os análogos de somatostatina têm sido indicados para todos os pacientes com doença metastática!!!

A administração subcutânea de 100 a 150 mcg de octreotide, de 2 a 3 vezes/dia, constitui o tratamento padrão inicial para controle sintomático da síndrome carcinoide (60-70% de eficácia). Os níveis de CgA no sangue e 5-HIAA na urina diminuem em resposta ao tratamento, mas devido ao fenômeno de **taquifilaxia** (perda progressiva da sensibilidade à medicação) doses de até 3.000 mcg/dia podem ser necessárias para um adequado controle em longo prazo...

Formulações de liberação lenta foram recentemente desenvolvidas, trazendo maior conforto e eficácia (ex.: octreotide LAR – *Long Acting Slow-Release* – feito em doses mensais de 20 a 30 mg via subcutânea). Os principais parafeitos dos análogos de somatostatina são a dor no local da injeção, flatulência, diarreia e dor abdominal. Até 70% dos usuários crônicos desenvolve lama biliar ou colelitíase (a somatostatina inibe a contratilidade da vesícula biliar), mas < 10% evolui com colecistite aguda.

INTERFERON

Os interferons-alfa 2a e 2b podem ser empregados de forma isolada ou combinada aos análogos de somatostatina. Eles exercem efeitos diretos e indiretos sobre as células tumorais (bloqueio ao ciclo replicativo e à síntese proteica, e estímulo às células *natural killer* que reconhecem e matam o tumor, respectivamente). A formulação de ação prolongada (o interferon “peguilado”) também pode ser utilizada... O interferon funciona como coadjuvante dos análogos de somatostatina nos pacientes que apresentam taquifilaxia a estes últimos: os análogos de somatostatina são suspensos por alguns meses visando reduzir a taquifilaxia, enquanto o interferon é mantido para controle dos sintomas. Os principais parafeitos são: síndrome da fadiga crônica, anemia, leucopenia, plaquetopenia e fenômenos autoimunes (ex.: tireoidite).

QUIMIOTERAPIA

Por terem, de um modo geral, baixa taxa proliferativa, os carcinoides não costumam responder à quimioterapia como os outros tumores... Logo, a QT não é indicada para a maioria dos pacientes! Portadores de carcinoides pouco diferenciados, no entanto, podem se beneficiar da QT na vigência de doença metastática. Os esquemas mais usados são: (1) estreptozocina + 5-fluorouracil; (2) doxorrubicina + estreptozocina + cisplatina + etoposídeo; (3) dacarbazina + 5-fluorouracil. A temozolomida também tem sido utilizada. Todos os esquemas citados podem ser associados aos análogos de somatostatina. Lembre-se que idealmente a QT deve ser “adjuvante” nesses casos, isto é, ela deve ser realizada como complementação da cirurgia de *debulking* tumoral...

RADIOTERAPIA

A irradiação externa tem valor apenas na palição de metástases ósseas e cerebrais. A forma de “radioterapia” mais eficaz no tratamento dos tumores carcinoides é a utilização de radiofármacos especificamente captados e internalizados pelas células tumorais, como o I^{125} -MIBG e o I^{131} -MIBG, ou os análogos de somatostatina marcados com In^{111} , Y^{90} ou Lu^{177} (ex.: Lu^{177} -DOTA-octreotato). Contudo, é digno de nota que os radiofármacos tendem a ser eficazes somente em lesões de pequeno volume...

TERAPIAS EXPERIMENTAIS

Drogas como o *bevacizumab* (anticorpo monoclonal anti-VEGF, que exerce efeito antiangiogênico) e o *everolimus* (inibidor do mTOR, um “alvo” intracelular importante para a proliferação das células neuroendócrinas) têm sido empregadas com sucesso variável no tratamento dos tumores carcinoides metastáticos, geralmente em associação às demais estratégias já descritas.

PROGNÓSTICO

A morbimortalidade dos tumores carcinoides melhorou muito nas últimas décadas, após o desenvolvimento de sofisticados métodos diagnósticos, dos análogos de somatostatina e da consolidação do conceito de *debulking* tumoral (cirurgia citoredutora).

Nos dias de hoje, a sobrevida em 5 anos para portadores de carcinoides, restritos ao delgado, gira em torno de 65%, sendo de 39% para a doença metastática. Nos portadores de carcinoma pulmonar “típico”, a sobrevida em 5 anos beira os 95%. No caso dos carcinoides pulmonares “atípicos”, ela cai para 50%.

O principal fator prognóstico é a presença de metástases à distância. Outros fatores diretamente relacionados à expectativa de sobrevida são os níveis de CgA no plasma (que refletem a “carga” tumoral) e o índice de proliferação tumoral. No passado, entre 30-40% dos pacientes falecia em decorrência de complicações da cardiopatia carcinóide. Hoje, devido ao reconhecimento e tratamento mais precoces dessa entidade e da síndrome carcinóide em si, a mortalidade atribuída à cardiopatia é inferior a 10%.

É importante ter em mente que entre 5-10% dos portadores de um tumor carcinóide apresentam uma **neoplasia sincrônica**, geralmente o câncer de cólon. Desse modo, medidas de *screening*, na dependência da faixa etária e outros fatores de risco (ex.: colonoscopia a cada 10 anos em maiores de 50 anos de idade), devem ser rotineiramente empregadas nesses pacientes...

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. *Melmed: Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
8. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP



1 – Paciente masculino, de 6 anos de idade, foi levado ao pronto-socorro infantil com quadro de varicela. O quadro se iniciou há 9 dias atrás, já havia melhorado da febre, porém voltou a apresentar febre de até 39°C há 2 dias. A mãe refere que a criança está mais prostrada, com recusa alimentar e que as lesões ficaram maiores e começaram a “soltar a pele”. Refere também cansaço, mas sem tosse, coriza ou obstrução nasal. Nega vômitos ou diarreia. Refere diminuição da diurese no último dia. Nega uso de medicações recentemente. Nega alergias. Sem comorbidades. Ao exame clínico, a criança estava prostrada, sonolenta, com os seguintes parâmetros vitais: FC = 162 bpm; FR = 46 irpm; com tempo de enchimento capilar de 4 segundos. PA = 90 x 62 mmHg; T = 39,2°C. Sem alterações nas propedêuticas cardíaca e pulmonar. Abdome flácido com fígado palpável a 3 centímetros do rebordo costal direito, baço não palpável. Sem sinais de irritação meníngea. Pele apresentava-se eritodérmica, com lesões conforme foto abaixo. Realizada a abordagem inicial, o paciente evoluiu bem, com melhora da sua condição clínica e das lesões de pele. No 7° dia de internação hospitalar, o paciente começa a apresentar dor abdominal intensa, em cólicas, associada a aumento da frequência de fezes, que são de consistência pastosa, com presença de grande quantidade de muco e laivos de sangue. Sem outras queixas. Qual é o exame complementar necessário para confirmar a hipótese diagnóstica mais provável para o novo quadro?



Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

2 – Homem, 28 anos, relata aumento da frequência e diminuição da consistência das evacuações há 4 meses. Refere, há um mês, cólicas abdominais, fezes amolecidas com sangue e muco, em torno de 10 evacuações diárias, com tenesmo, evacuações noturnas e febre não aferida, com artralguas em joelho e tornozelo direito, sem limitação da amplitude de movimentos. Perdeu 6 kg neste período. Exame físico: abdome difusamente doloroso com RHA presentes, descompressão brusca indolor. PA: 116 x 60 mmHg e FC: 110 bpm. Discreta hiperemia e aumento de temperatura em joelho e tornozelo direito,

sem sinais de derrame articular. Exame perianal sem alterações. Toque retal doloroso, sem sangue na luva, sem massas palpáveis. Exames laboratoriais: Hb: 10,5 g/dl; HT: 23%; VCM: 72 fl; GB: 9600/mm³, sem desvio à esquerda; VHS: 98 mm/1^a hora. Colonoscopia: mucosa do reto ao ceco difusamente hiperemiada, friável, granular, com erosões e ulcerações superficiais recobertas por fibrina em reto e cólon sigmoide. Biópsia de cólon: infiltrado inflamatório leucocitário e presença de microabscessos. Qual é o diagnóstico mais provável?

- Doença celíaca.
- Doença de Crohn.
- Colite pseudomembranosa.
- Retocolite ulcerativa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

3 – Lactente com 8 meses de vida, masculino, tem história de diarreia há 4 meses. Foi alimentado ao seio materno, com boa aceitação e bom ganho ponderal, apenas regurgitante até os 4 meses de idade. Foi iniciada complementação, com fórmula infantil à base de leite de vaca e papas, a partir do 4º mês. Mãe refere que aos 5 meses iniciou com fezes mais líquidas, 6 a 7 evacuações ao dia, volumosas. Nega febre, recebeu hidratação oral no início do quadro. Está diminuindo a quantidade de alimentos ingeridos, recusando as mamadas. Apresentou alguns episódios de vômitos, dois episódios de febre, tosse e coriza com duração de 3 a 5 dias e a mãe notou o aparecimento ocasional de exantema no tórax. Ao exame, apresenta-se com regular aspecto geral, hidratado, desnutrido, pálido, assadura perineal e abdome levemente distendido. Exames laboratoriais: Hb = 9,2 g/dl (VN > 11 g/dl); xilosemia = 25 mg/dl (VN > 30 mg/dl); esteatócrito = 3% (VN < 2%). Qual o diagnóstico provável e a conduta:

- Diarreia persistente e como a criança está hidratada, evacuando poucas vezes, pedir cultura de fezes, parasitológico e receitar fórmula sem lactose.
- Diarreia persistente relacionada à infecção por rotavírus que deve ter acontecido ao iniciar a mamadeira, cuja evolução é autolimitada e a conduta expectante.
- Diarreia crônica, com comprometimento nutricional, relacionada à introdução de alimentos, tendo como etiologias prováveis alergia alimentar ou doença celíaca.
- Diarreia crônica e analisando os exames laboratoriais, a etiologia mais provável é a fibrose cística, encaminhar para serviço multidisciplinar.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

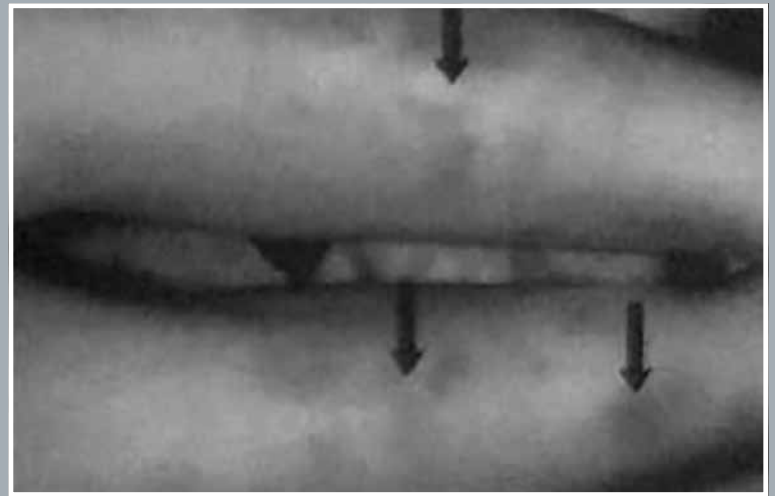
4 – Mulher de 25 anos apresenta fístulas anais complexas e diarreia com muco, está aguardando definição cirúrgica pela proctologia. O tratamento cirúrgico das fístulas anais será contraindicado para ela se for definido o diagnóstico de:

- Doença de Crohn.
- Retocolite ulcerativa.
- Hidradenite supurativa.
- Cistite intersticial com fístula vesicoanal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANTÔNIO PEDRO – RJ**

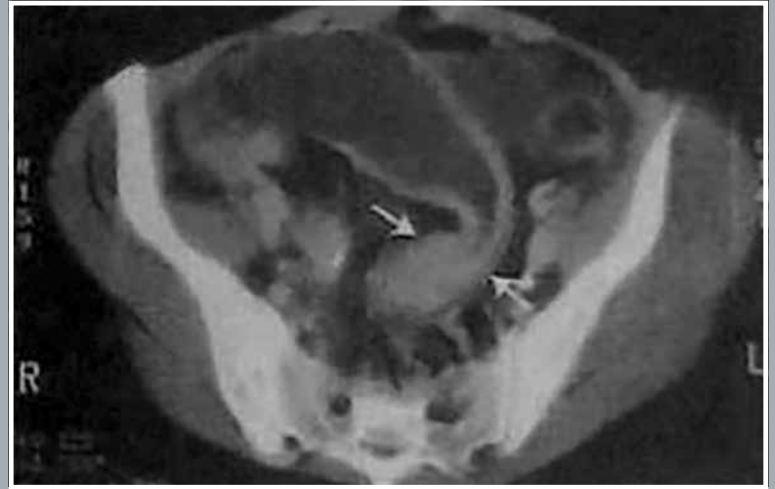
5 – A alternativa em que se apresentam manifestações cutâneas observáveis nas doenças inflamatórias intestinais é a seguinte:

- a) Pioderma gangrenoso e dermatite herpetiforme.
- b) Pênfigo bolhoso e dermatite herpetiforme.
- c) Eritema nodoso e dermatite herpetiforme.
- d) Pioderma gangrenoso e eritema nodoso.
- e) Pólipos cutâneos e dermatite herpetiforme.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP**

6 – Sobre a síndrome carcinoide e o tumor neuroendócrino do trato gastrointestinal, é CORRETO afirmar que:

- a) A localização mais comum do tumor é o apêndice cecal.
- b) Alterações genéticas provocam o descontrole do crescimento de células neuroendócrinas.
- c) A síndrome ocorre em cerca de 30% dos pacientes com tumores neuroendócrinos.
- d) São observados baixos níveis de ácido 5-hidroxi-indolacético na urina.



- a) As dosagens de ASCA e p-ANCA selam o diagnóstico de retocolite ulcerativa.
- b) As indicações cirúrgicas nessa doença são geralmente devido às complicações.
- c) As lesões de MMIII não têm relação com a doença vista à TC, já que a precedia em 6 meses.
- d) Não há evidência de neoplasia maligna à TC e não é de se esperar que ocorra tal associação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE ARARAS – SP**

7 – Qual dos seguintes, ao que tudo indica, apresenta menor toxicidade na doença celíaca?

- a) Trigo.
- b) Centeio.
- c) Cevada.
- d) Aveia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DILSON GODINHO – MG**

10 – A síndrome de proliferação bacteriana compreende um grupo de desordens que cursam com diarreia e esteatorreia com níveis elevados de ácido fólico. Nessa síndrome, a anemia macrocítica está relacionada principalmente à deficiência de:

- a) Ácidos biliares conjugados.
- b) Ferro.
- c) Ácido fólico.
- d) Tiamina.
- e) Vitamina B12.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO – RJ**

8 – Com relação às diferenças clínicas e laboratoriais entre Retocolite Ulcerativa (RCUI) e doença de Crohn, é CORRETO afirmar que frequentemente:

- a) A presença de sangue macroscópico nas fezes ocorre na doença de Crohn.
- b) As fístulas ocorrem na RCUI.
- c) A obstrução colônica ocorre na RCUI.
- d) A recidiva após cirurgia ocorre na doença de Crohn.
- e) O reto é muito acometido na doença de Crohn.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

11 – Paciente com 26 anos de idade, do sexo feminino com história de hipotireoidismo, em uso de levotiroxina 100 mcg ao dia, realizou endoscopia digestiva alta por quadro crônico de dispepsia, na qual foi realizada biópsia por alteração macroscópica de mucosa duodenal. Esta evidenciou atrofia de vilosidades e aumento de linfócitos intraepiteliais. Considerando a doença mais provável, assinale a assertiva CORRETA.

- a) O tratamento da doença deve ser por período definido, sendo desnecessário o tratamento contínuo.
- b) Fatores genéticos estão envolvidos na doença, cuja incidência varia de acordo com o grupo populacional.
- c) O achado histológico, por ser patognomônico, é suficiente para a definição da doença.
- d) A doença apresenta incidência estável nas últimas cinco décadas.
- e) O início dos sintomas ocorre até a segunda década de vida.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

9 – J.T.F., 27 anos, gênero feminino, balconista, relata diarreia intermitente há 6 meses, geralmente precedidas de cólicas. Há cerca de um ano notou lesões nodulares nas regiões pré-tibiais direita e esquerda. Foi realizada tomografia computadorizada que pode ser vista abaixo. Em dosagens de ASCA foi positiva e de p-ANCA foi negativa. Em relação a este caso assinale a alternativa CORRETA.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

12 – O achado de leucócitos fecais em uma amostra de fezes ou de muco retal é compatível com todas as causas de diarreia, EXCETO:

- a) *Shigella sonnei*.
- b) *Giardia lamblia*.
- c) Colite ulcerativa.
- d) *Entamoeba histolytica*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

13 – Mulher de 35 anos refere que há 2 anos apresenta diarreia líquida, dor abdominal na fossa ilíaca direita, associada à perda de peso de 10%. Procurou atendimento médico sendo orientada a utilizar antiespasmódicos para dor e retirar o leite da dieta. Informa que mesmo com essas medidas apresentou apenas melhora parcial. Ao exame físico, apresentava dor à palpação profunda na fossa ilíaca direita. Os exames mostraram uma anemia leve hipocrômica, microcítica, pesquisa positiva de hemoglobina nas fezes e pesquisa de anticorpos antiendomíio negativa (IgA e IgG). Com o quadro, foi solicitada colonoscopia que mostrou úlceras serpiginosas no íleo terminal e um enantema discreto no reto, com a biópsia evidenciando ileíte e retite crônica inespecífica, sem granulomas. Qual o diagnóstico mais compatível com o quadro?

- a) Doença celíaca.
- b) Doença de Crohn.
- c) Retocolite ulcerativa.
- d) Intolerância à lactose.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF**

14 – No que se refere ao câncer de esôfago, cirrose e doença de Crohn, julgue o item subsecutivo: São indicações para o tratamento cirúrgico da doença de Crohn falha no tratamento clínico, perfuração, obstrução, processo inflamatório com perfuração bloqueada do intestino delgado, hemorragia intestinal refratária e neoplasia intestinal.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE GOIÁS – GO**

15 – A doença inflamatória intestinal, em especial a doença de Crohn, experimentou, nestes últimos quinze anos, um avanço extraordinário no seu tratamento medicamentoso, com a introdução da terapia biológica. Entretanto, seu uso prolongado pode trazer riscos importantes para os pacientes, destacando a:

- a) Infecção por tuberculose e o surgimento de linfoma.
- b) Aplasia de medula e a leucemia.



- c) Síndrome de Budd-Chiari e as infecções oportunistas.
- d) Esplenomegalia e a sacroileíte.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UDI HOSPITAL – MA**

16 – Sobre os derivados aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazina) utilizados nas doenças inflamatórias intestinais, assinale o CORRETO:

- a) Está indicado uso de ácido fólico em conjunto com a mesalazina.
- b) Apesar das apresentações orais serem as mais utilizadas na maioria das situações clínicas, as apresentações para uso venoso estão indicadas em agudizações de maior gravidade.
- c) São drogas com bom nível de absorção em jejuno e íleo proximal.
- d) O perfil de efeitos colaterais da mesalazina é maior do que o da sulfassalazina.
- e) Doenças mais distais podem ser tratadas apenas com apresentações tópicas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UDI HOSPITAL – MA**

17 – O supercrescimento bacteriano jejunoileal é uma importante causa de diarreia crônica disabsortiva. Assinale a alternativa que NÃO contém uma causa de supercrescimento bacteriano:

- a) Esclerose sistêmica.
- b) Acloridria gástrica, incluindo uso de IBP.
- c) Doença de Crohn com fístula gastrocólica.
- d) Formação de pseudomembranas por *Clostridium difficile*.
- e) *Diabetes mellitus*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ BELÉM – PA**

18 – Em um restaurante badalado, trinta e cinco indivíduos, adolescentes e adultos, alimentam-se em *buffet* de comida “por quilo”. Cerca de quatro horas depois, sete integrantes do grupo apresentam diarreia com várias evacuações aquosas, sem febre, acompanhadas de cólicas abdominais e vômitos. Ao serem avaliados apresentam-se apiréticos, desidratados, alguns deles necessitando de hidratação venosa. Dois dias depois, três outros membros do grupo, que também haviam comido no mesmo *buffet*, apresentam quadro de diarreia, eliminação de fezes com muco, pus e sangue, acompanhado de febre e mal estar. Na avaliação clínica, apresentam-se desidratados, febris e toxemiados. Os agentes etiológicos que melhor explicam a epidemiologia e as características clínicas dos quadros diarreicos descritos são:

- a) *Staphylococcus aureus* e *Salmonella enteritidis*.
- b) *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* enterotoxigênica.
- c) *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus*.
- d) *Salmonella enteritidis* e *Yersinia enterocolitica*.
- e) *Shigella flexneri* e *Escherichia coli* enterotoxigênica.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE JOÃO PESSOA – PB**

19 – Em relação às síndromes disabsortivas, marque a opção CORRETA:

- a) Anemia, osteomalácia e hipoalbuminemia são manifestações clínicas frequentes.
- b) Supercrescimento bacteriano pode estar relacionado, através de desconjugação de sais biliares.
- c) Cegueira noturna, neuropatia periférica, noctúria e fenômenos hemorrágicos podem estar presentes.
- d) A e B estão corretas.
- e) Todas assertivas estão corretas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

20 – A mutação no gene NOD2 está relacionada com o (a):

- a) Doença de Crohn.
- b) Cólera.
- c) Adenocarcinoma de intestino delgado.
- d) Pseudo obstrução intestinal.
- e) Divertículo de Meckel.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE – RN**

21 – Qual o agente etiológico da colite pseudomembranosa?

- a) *Bordetella pertussis*.
- b) *Pasteurella*.
- c) *Salmonella enteris*.
- d) *Clostridium difficile*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE – RN**

22 – Quais dos sintomas abaixo estão relacionados com doença de Crohn na forma fibroestenossante?

- a) Suboclusão ou oclusão intestinal.
- b) Perda de peso, febre e diarreia.
- c) Diarreia com muco, pus e sangue.
- d) Fístulas e abscessos perianais.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL INFANTIL VARELA SANTIAGO – RN**

23 – Paciente de 78 anos, homem, tem retocolite ulcerativa há nove anos. Chega ao hospital com desidratação grave, parada de eliminação de gases e fezes há três dias, distensão abdominal, taquicardia, vômitos, febre moderada, alteração do nível de consciência, sinais de descompensação volêmica e eliminação de sangue e muco pelo ânus. Rotina radiológica de abdome mostra distensão difusa da alças, principalmente do cólon. Exames laboratoriais mostram distúrbio eletrolítico, acidobásico e



leucocitose com desvio para esquerda. O procedimento cirúrgico indicado é:

- a) Hemicolectomia direita.
- b) Proctocolectomia total, com reconstrução com bolsa ileal em J.
- c) Ileostomia à Brooke.
- d) Colectomia subtotal com realização de ileostomia terminal e fechamento à Hartmann do coto retal.
- e) Nenhuma das alternativas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA – SE**

24 – Na diferenciação histopatológica clássica entre Retocolite Ulcerativa (RU) e Doença de Crohn (DC), pode-se afirmar que:

- a) Granuloma define DC.
- b) Displasia define RU.
- c) Abscesso críptico define RU.
- d) Produção de muco diminuída define DC.
- e) Reação linfonodal define RU.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

25 – Mulher de 50 anos de idade, internada em UTI há um mês com quadro de pneumonia comunitária em uso de ceftriaxona e claritromicina. Desenvolve pneumonia hospitalar com hemocultura positiva para *Acinetobacter baumannii*. Precisou utilizar meropenem e polimixina. Desenvolve no trigésimo dia de internação diarreia esverdeada com 6 evacuações/dia. Qual o diagnóstico mais provável para esta diarreia?



Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

26 – Mulher, 17 anos, relata dor abdominal e episódios de diarreia com muco há 3 meses e saída de secreção pela região perineal há 2 meses. Exame físico: descorada ++/4+; IMC = 17 kg/m². Abdome: levemente distendido e doloroso à palpação de fossa ilíaca direita, descompressão brusca indolor. Inspeção perianal: orifício fistuloso perianal e outro no introito vaginal com descarga purulenta; inspeção dinâmica e toque retal sem alterações. A hipótese diagnóstica e os exames complementares indicados são:

- a) Doença de Crohn; trânsito intestinal e ileocoloscopia.
- b) Doença de Crohn; tempo de trânsito cólico e ileocoloscopia.
- c) Retocolite ulcerativa; ressonância magnética de pelve e ileocoloscopia.
- d) Retocolite ulcerativa; trânsito intestinal e colonoscopia.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

27 – Escolar, 5 anos, portador de deficiência seletiva IgA, baixa estatura e dor abdominal, apresentou, na endoscopia digestiva alta, mucosa duodenal com atrofia vilositária e hiperplasia de criptas. Demais exames não apresentaram alterações. Em relação à principal hipótese diagnóstica neste caso, pode-se afirmar que a incidência da doença é:

- Maiores com a precocidade da introdução de seu gatilho na dieta do lactente.
- Reduzida, quando sintomática, na presença de aleitamento materno prolongado.
- Paradoxalmente menor nas crianças com infecções frequentes por rotavírus.
- Invariável de acordo com o volume ingerido do gatilho no primeiro ano de vida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

28 – Mulher, 74 anos, internada com Acidente Vascular Encefálico isquêmico (AVEi), é tratada para pneumonia hospitalar com ceftriaxona por via venosa. Ao final da antibioticoterapia, desenvolve diarreia aquosa com 12 evacuações por dia, sem sangue, associada à dor abdominal em cólica e febre 38°C. Exame físico: PA = 100 x 70 mmHg; FC = 108 bpm com Ritmo Cardíaco Irregular (RCI) em 2T; Murmúrio Vesicular (MV) audível universalmente, com estertores em base esquerda; abdome pouco distendido, doloroso à palpação superficial e profunda em quadrantes inferiores, sem descompressão dolorosa, com peristaltismo presente. Exames laboratoriais: glicose = 182 mg/dl; K = 3,2 mEq/L; creatinina = 2,2 mg/dl; ureia = 94 mg; e hematócrito = 44%; leucócitos = 16.000 mm³, com 8% de bastões. Retossigmoidoscopia no 3º dia do quadro intestinal mostrou mucosa íntegra, exceto pela presença de pequenas placas amareladas, algumas coalescentes no reto e sigmoide. HPP: diabetes, hipertensão arterial e fibrilação atrial, usando regularmente metoprolol, metformina e enalapril. Considerando o diagnóstico provável, o tratamento indicado é:

- Vancomicina.
- Metronidazol.
- Ciprofloxacino.
- Sulfametoxazol + trimetoprima.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

29 – Homem de 22 anos se encontra em investigação de anemia microcítica, cuja análise pela cinética do ferro aponta como etiologia a carência de ferro (anemia ferropriva). A reposição do elemento por via oral não logra êxito, por mais que as doses e intervalos de administração fossem corretas e a taxa de adesão fosse de quase 100%. Buscando entender as razões para tal comportamento, procura-se rever eventuais dados de anamnese e exame físico que não tivessem recebido a atenção devida. Dentro dessa perspectiva, ele se queixa da presença de lesões

pruriginosas em seus cotovelos. Ao exame, há agrupamentos de lesões vesiculosas ou papulovesiculosas, com fundo ocasionalmente eritematoso, de distribuição simétrica, em cotovelos, joelhos, nuca, nádegas e região sacra. A pesquisa de anticorpos antitransglutaminase é positiva. O diagnóstico CORRETO para a lesão cutânea e a melhor conduta a ser instituída no caso, respectivamente, são:

- Sarna norueguesa/pesquisa de HIV e introdução da terapia antirretroviral.
- Porfiria cutânea tarda/abstenção do álcool e administração de hematina.
- Doença de Whipple/uso de sulfametoxazol + trimetoprima por 12 meses.
- Dermatite herpetiforme/dieta livre de glúten e início de dapsona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

30 – Pacientes submetidos à ressecção dos dois terços distais do íleo, incluindo a válvula ileocecal, podem apresentar anomalias significativas na absorção de:

- Ferro.
- Sais biliares.
- Cálcio.
- Vitamina B2.
- Ácido ascórbico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

31 – Após confirmação diagnóstica de doença de Whipple, a terapia de manutenção mais indicada é:

- Ciprofloxacino.
- Azitromicina.
- Clindamicina.
- Amoxicilina com clavulanato.
- Sulfametoxazol + trimetoprima.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

32 – Além de possível associação com fibromialgia, as manifestações clínicas de pirose, náuseas, dor abdominal em cólica com sensação de distensão e diarreia, geralmente diurna em pequenos volumes, com fezes amolecidas, podendo piorar após alimentação ou estresse e aliviar após evacuação, caracterizam um quadro de:

- Síndrome do intestino irritável.
- Doença diverticular dos cólons.
- Parasitose do intestino delgado.
- Pancreatite aguda medicamentosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DE ADMINISTRAÇÃO DE VOLTA REDONDA – RJ

33 – A causa mais frequente de diarreia aguda é:

- Medicamentosa.
- Intoxicação.
- Isquemia.
- Infeciosa.
- Alérgica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO - MG

34 - P.F.S., 23 anos, sexo masculino, motoboy, foi vítima de acidente por arma de fogo com perda de praticamente todo o íleo. Ele poderá ter como consequência todos os eventos abaixo, EXCETO:

- a) Aparecimento de esteatorreia.
- b) Não absorção de vitamina B12.
- c) Risco aumentado de formação de cálculos biliar e renal.
- d) Seu duodeno e jejuno assumirão as características absorptivas do íleo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU - MG

35 - Lucas, 47 anos, foi operado e seu diagnóstico é de tumor carcinoide. A maior incidência de metástases e síndrome carcinoide está associada a tumores localizados no:

- a) Apêndice cecal.
- b) Estômago.
- c) Colo.
- d) Jejuno íleo.
- e) Duodeno.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 3)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO - MG

36 - Em relação à retocolite ulcerativa, assinale a alternativa INCORRETA:

- a) A colectomia total promove a regressão das manifestações extraintestinais.
- b) A principal responsável pelo tratamento cirúrgico é a intratabilidade clínica.
- c) Entre as manifestações extraintestinais, as articulares são as mais frequentes.
- d) O câncer é uma complicação relativamente frequente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC - RS

37 - Em relação à investigação da diarreia crônica em adultos, considere as seguintes afirmativas:

- I. Na suspeita de doença pancreática alcoólica, espera-se gordura fecal maior que 7 g/24h.
 - II. O super crescimento bacteriano pode estar associado à síndrome do intestino irritável.
 - III. A presença de mucosa duodenal normal à endoscopia afasta a possibilidade de doença celíaca.
- Está/Estão CORRETA (S) a (s) afirmativa (s):

- a) I, apenas.
- b) II, apenas.
- c) III, apenas.
- d) I e II, apenas.
- e) I, II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA - RS

38 - A causa mais comum de fístula intestinal espontânea é:

- a) Radioterapia.
- b) Malignidade.
- c) Doença de Crohn.
- d) Colite ulcerativa.
- e) Doença diverticular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA - RS

39 - Três horas após um churrasco festivo, várias pessoas que estiveram presentes compareceram ao pronto-socorro do HUSM com quadro de vômitos e dor abdominal, sendo que metade destas pessoas apresentaram, também, diarreia. A etiologia mais provável dessa microepidemia é:

- a) *Salmonella sp.*
- b) *Clostridium difficile.*
- c) *Staphylococcus aureus.*
- d) *Shigella sp.*
- e) *Escherichia coli.*

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA DO PARANÁ - PR

40 - Marque V para Verdadeiro e F para Falso e depois escolha a alternativa correta, considerando-se as alternativas assinaladas de cima para baixo. Em relação ao diagnóstico diferencial entre a Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) e a Doença de Crohn (DC), é CORRETO afirmar:

- () A RCUI sempre acomete o reto, mas não causa doença perianal;
- () A DC frequentemente acomete o reto e causa doença perianal;
- () A DC raramente promove acometimento transmural;
- () A RCUI frequentemente promove acometimento transmural;
- () Na RCUI não ocorrem úlceras aftosas na mucosa do trato digestivo.

- a) V - F - V - F - V.
- b) V - V - F - F - V.
- c) F - V - F - V - V.
- d) V - V - F - V - F.
- e) F - V - F - F - V.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****DO OESTE DO PARANÁ – PR**

41 – Sobre a cirurgia de proctocolectomia total, podemos afirmar, EXCETO que:

- a) Pode ser indicada em casos de polipose adenomatosa familiar.
- b) Sempre necessita ileostomia definitiva.
- c) É o tratamento cirúrgico definitivo da retocolite ulcerativa.
- d) Não é a cirurgia de preferência nos casos de urgência para tratamento da retocolite ulcerativa.
- e) Pode levar a distúrbios geniturinários.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE****CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL**

42 – Mulher com 30 anos, portadora de retocolite ulcerativa inespecífica, após uso de opioides para controle de diarreia, chega ao pronto-socorro com febre e dor abdominal. Ao exame é constatado taquicardia, timpanismo abdominal e leucocitose. O exame complementar mais adequado para confirmar o diagnóstico é:

- a) Enema opaco.
- b) Tomografia computadorizada de abdome total.
- c) Colonoscopia.
- d) Radiografia simples de abdome.
- e) Trânsito intestinal com cápsula endoscópica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****GETÚLIO VARGAS – AM**

43 – Sobre o tratamento da doença inflamatória intestinal, é CORRETO afirmar:

- a) O corticoide é utilizado para induzir o tratamento, mas não mantê-lo.
- b) A mesalazina é a melhor medicação para tratamento da doença de Crohn.
- c) A colite ulcerativa pode acometer partes do jejuno eventualmente, por isso as medicações sistêmicas são melhores.
- d) O corticoide em baixa dose é bem-vindo em pacientes refratários aos derivados de 5-aminossalicilato no tratamento em longo prazo.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****GETÚLIO VARGAS – AM**

44 – O teste da D-xilose tem indicação para pacientes com suspeita de:

- a) Intolerância à glicose.
- b) Pancreatite crônica.



- c) Retocolite ulcerativa.
- d) Diarreia devido a *diabetes mellitus*.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

45 – Paciente feminina, 48 anos, procurou um gastroenterologista com queixas de diarreia, dor abdominal em cólicas, além de rubor facial e sudorese. Refere que suas queixas se iniciaram há mais de um ano, de forma leve, com os sintomas se intensificando progressivamente. O profissional investigou as causas mais comuns de diarreia, inclusive realizou ileocolonosopia e esofago-gastroduodenoscopia que foram normais. Mas desde o atendimento inicial que o profissional tinha em mente a possibilidade de tratar-se de síndrome carcinoide, principalmente pelas queixas de associação da diarreia ao rubor facial. Diante dessa possibilidade, qual a conduta mais adequada na busca da confirmação diagnóstica e qual o tratamento mais indicado?

- a) Pesquisa na urina do 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), ultrassonografia abdominal total e apendicectomia se o tumor for de base apendicular independente do tamanho.
- b) Pesquisa na urina do 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), dosagem no sangue do 5-HT (5-hidroxitriptamina), enteróclise e apendicectomia para tumores até 1,5 cm da ponta apendicular.
- c) Pesquisa na urina do 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), dosagem no sangue do 5-HT (5-hidroxitriptamina), tomografia computadorizada do abdome, colectomia direita se o tumor for de base apendicular com 2 cm de diâmetro.
- d) Pesquisa na urina do 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), dosagem no sangue do 5-HT (5-hidroxitriptamina), enteróclise, cintilografia para receptor *“in vivo”* com octreotida marcado com iodo 131 e colectomia direita para tumor de 2 cm na base apendicular.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL****DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF**

46 – Uma paciente de vinte e cinco anos de idade compareceu a um ambulatório de clínica médica relatando que, periodicamente, há um ano, apresenta quadro clínico constituído por dor abdominal difusa (que melhora com a evacuação) associada à alteração do hábito intestinal, podendo ocorrer diarreia ou constipação intestinal. A resolução dos sintomas é espontânea, os quais duram no máximo dois dias. O exame físico realizado na paciente não apresentou alterações dignas de nota. Com relação ao caso clínico acima apresentado, julgue o próximo item: Deve-se recomendar à paciente a adoção de dieta hipograxa com baixo teor de açúcares.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

47 – A diarreia crônica por hipersecreção intestinal se caracteriza por:

- Persistir mesmo em jejum prolongado; apresentar ausência de gordura fecal e de leucócitos fecais.
- Diminuir com o jejum prolongado; apresentar aumento de gordura fecal e de leucócitos fecais.
- Persistir mesmo em jejum prolongado; apresentar aumento de gordura fecal e de leucócitos fecais.
- Diminuir com o jejum; apresentar ausência de gordura fecal e de leucócitos fecais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA**

48 – Em relação aos tumores carcinoides do trato digestório, assinale a alternativa INCORRETA:

- A síndrome carcinoide, presente na maioria dos pacientes portadores de tumores carcinoides, pode incluir diarreia, broncoespasmo, miopatias, artropatia, lesões cutâneas urticariformes, fibrose pulmonar ou cardíaca como consequência de metástases hepáticas.
- O tratamento cirúrgico dos tumores carcinoides depende de sua localização anatômica e tamanho, sendo que, para as lesões do apêndice cecal com até 1 cm, sugere-se a apendicectomia e, para tumores maiores que 3 cm, a hemicolectomia direta.
- Os tumores carcinoides derivam de células neuroendócrinas e podem secretar várias substâncias ativas, incluindo serotonina, histamina, corticotropina, substância P e prostaglandinas.
- O diagnóstico laboratorial dos tumores carcinoides pode ser feito pela dosagem sérica da cromogranina A e do ácido 5-hidroxiindolacético na urina de 24 horas.
- O tratamento clínico dos pacientes com tumores carcinoides pode envolver os análogos da somatostatina, tal como o octreotida e o lanreotida, pois esses inibem a liberação de alguns dos hormônios intestinais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS

49 – A tríade diarreia, taquicardia e rubor cutâneo é mais comum em qual tumor do intestino delgado?

- Carcinoide.
- Lipossarcoma.
- Adenocarcinoma mucossecretor.
- Linfoma.
- Leiomiossarcoma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

50 – Com relação às diarreias, é CORRETO afirmar que:

- A diarreia secretória, em geral, decorre de agentes in-

fecciosos intestinais como o vibrião colérico.

- Crises diverticulares, colite actínica e tumores colorretais não são causa de diarreias agudas com sangue.
- Drogas como colchicina, teofilina e antiácidos são utilizadas para tratamento de alguns casos de diarreias.
- O uso de drogas como atropina e hioscina por diminuir a frequência das evacuações e aumentarem a consistência das fezes, devem ser sempre indicadas.
- O tratamento mais adequado em diarreias causadas pelo *Clostridium difficile* é o ciprofloxacino por via oral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DA UFSC – SC**

51 – Paciente de 26 anos de idade, portadora de hipotireoidismo, há 2 anos com história de crises de desconforto abdominal, distensão e flatulência, é recebida no ambulatório de Clínica Médica. Refere sensação de “barriga inchada” que a incomoda bastante. Seu hábito intestinal é variável conforme a alimentação. Procurou a UBS, recebendo tratamento com simeticona e escopolamina com pouco alívio. Está preocupada e ansiosa, pois sua avó faleceu neste ano de câncer colorretal e seus sintomas eram semelhantes. Aguarda marcação de consulta com gastroenterologista. Está em uso de polivitamínico e anticoncepcional oral. Assinale a alternativa CORRETA, que apresenta a orientação inicial mais adequada ao atender esta paciente.

- Tranquilizar a paciente para aguardar a consulta com especialista, pois não há sinais de alarme no quadro.
- Solicitar alguns exames como hemograma, teste de tolerância à lactose e antiendomísio, mas tranquilizar a paciente de que se trata de provável doença funcional.
- Iniciar investigação com exames laboratoriais; o achado de anemia de padrão ferropriva levanta a suspeita de intolerância à lactose como principal hipótese diagnóstica.
- Solicitar colonoscopia pela forte história familiar e ansiedade da paciente.
- Orientar um teste terapêutico com restrição de lactose e glúten da dieta e reavaliar em um mês.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SERGIPE – SE**

52 – Os tumores carcinoides de apêndice representam sua mais comum neoplasia. Estes são derivados das células argentafins do intestino médio. Com base nestas informações, assinale o item CORRETO:

- A idade média de apresentação dessa patologia é de 60 anos com uma maior incidência em homens.
- É o terceiro sítio mais comum da doença no trato digestivo.
- Sua apresentação mais comum é a presença de volumosa massa em topografia de FID.
- Tumores maiores que 2 cm, mesmo sem comprometimento da base do apêndice devem ser tratados com hemicolectomia direita.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TOCANTINS – TO



53 – Intolerância à lactose é o nome que se dá à incapacidade parcial ou completa do organismo em digerir o açúcar existente no leite e seus derivados (lactose). Tal situação ocorre quando o organismo não produz, ou produz em quantidade insuficiente, uma enzima digestiva chamada lactase, que decompõe a lactose. Na suspeita dessa doença, quais os primeiros exames complementares a serem solicitados?

- Hemograma, substâncias redutoras/açúcar nas fezes, teste respiratório de lactose 13C, teste de tolerância à lactose, coprocultura.
- Hemograma, coprocultura, pH fecal, biópsia do intestino delgado, teste do hidrogênio no ar expirado de lactose.
- Hemograma, teste de tolerância à lactose, coprocultura, substâncias redutoras/açúcar nas fezes, teste do hidrogênio no ar expirado de lactose.
- Hemograma, substâncias redutoras/açúcar nas fezes, biópsia do intestino delgado, pH fecal, teste do hidrogênio no ar expirado de lactose.
- Hemograma, coprocultura, pH fecal, teste de tolerância à glicose, genotipagem.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE
DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

54 – Homem, 68 anos de idade, em atendimento no ambulatório. HMA: queixa-se de diarreia há 20 dias com fezes líquidas, amareladas, sem sangue, pus ou restos alimentares. Relata 7 a 8 evacuações ao dia, com despertar noturno e discreto desconforto em flanco esquerdo. Antecedentes de gastrite (SIC) em uso de bloqueadores de secreção ácida e tratamentos para sinusite bacteriana em duas ocasiões nos últimos dois meses. Nega ter familiares ou contatos próximos com quadro semelhante. EF: abdome globoso, sem sinais de defesa, ruídos hidroaéreos normoativos, sem outras alterações. ES: Hemograma: sem alterações. Parasitológico de fezes: negativo. Pesquisa de Isospora e *Cryptosporidium*: Negativas. Coproculturas: Negativas. Colonoscopia. AP: Colite crônica inespecífica, ausência de granulomas, presença de tampão mucoso fibrino leucocitário. A conduta mais adequada é:



- Ciprofloxacino.
- Prednisona.
- Metronidazol.
- Sulfassalazina.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova Residência Médica 2014 – Acesso Direto Discursiva – Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp – SP. Questões 55 e 56 a seguir:

Mulher, 31a, queixa-se de distensão abdominal há 6 meses. Refere hábito intestinal de 4 a 6 vezes/dia nos últimos dez anos, com fezes aquosas, às vezes volumosas, sem sangue, muco ou pus. Apesar do apetite preservado, não consegue ganhar peso. Refere formigamento dos pés aos joelhos e dificuldade para engravidar. Exame físico: bom estado geral; desnutrida +/4+; descorada ++/4+; anictérica; acianótica; hidratada. PA = 100 x 60 mmHg; FC = 88 bpm; IMC = 18,5 kg/m²; língua com as bordas despapiladas; queilite angular bilateral; pele seca e descamativa; abdome distendido, indolor, ruídos hidroaéreos aumentados, ausências de massas ou visceromegalias; edema maleolar +/4+ frio e compressível. Sem outras alterações. Exames laboratoriais: Hb = 10 g/dl; Ht = 31%; VCM = 76 fl; HCM = 25 pg; leucócitos = 8.200 (segmentados = 76%, linfócitos = 21%, eosinófilos = 3%); plaquetas = 150.000/mm³; Albumina = 2,9 g/dl; Cálcio = 7,8 mEq/L; K = 3,4 mEq/L; Na = 136 mEq/L.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNICAMP – SP



55 – CITE A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA ETIOLÓGICA.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNICAMP – SP



56 – CITE A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA ETIOLÓGICA. CITE DOIS EXAMES COMPLEMENTARES PARA A CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO – RJ



57 – Em relação ao tratamento da doença inflamatória intestinal, pode-se afirmar que:

- A mesalazina é útil na indução e na manutenção da remissão da retocolite ulcerativa.
- A budesonida é a droga de escolha na prevenção da recidiva da ileíte da doença de Crohn.
- O uso de infliximabe está indicado apenas em pacientes com doença de Crohn, devendo ser evitado na retocolite ulcerativa.
- Os antibióticos de largo espectro devem ser utilizados na abordagem terapêutica inicial da proctite ulcerativa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANTÔNIO PEDRO - RJ**

58 - Dentre as condições nomeadas a seguir, aquela que se considera causa de diarreia secretória é:

- a) Diarreia dos viajantes por *E. coli* enterotoxigênica.
- b) Giardíase.
- c) Enterocolopatia actínica.
- d) Síndrome do supercrescimento bacteriano intestinal.
- e) Ingestão de laxantes à base de magnésio.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****SUS - SÃO PAULO - SP**

59 - Em um paciente com doença inflamatória intestinal caracterizada por ileíte, fístulas perianais e pioderma gangrenoso é mais provável o encontro do anticorpo anti:

- a) Músculo liso.
- b) Mitocôndria.
- c) *Saccharomyces cerevisiae*.
- d) Centrômero.
- e) Endomísio.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****REDE D'OR - RJ**

60 - Homem de 35 anos tem o diagnóstico de doença de Crohn há 2 anos. A doença foi inicialmente tratada com corticosteroides e o paciente ficou bem com azatioprina como medicamento de manutenção até 2 meses atrás. Desde então passou a apresentar diarreia sem sangue (6 a 8 evacuações diárias), dor abdominal e artrite em mãos e joelhos. Foi realizada uma enterorressonância magnética que revelou áreas de espessamento da parede do jejuno e íleo. Qual a melhor conduta para esse paciente?

- a) Retornar com corticoterapia sistêmica.
- b) Iniciar 5-ASA.
- c) Prescrever anti-TNF.
- d) Rituximabe.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO JOÃO GOULART****HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ**

61 - Paciente submetido à apendicectomia videolaparoscópica. O resultado histopatológico mostrou tumor carcinóide de 1,5 cm com invasão do mesoapêndice. A conduta mais adequada a seguir é:

- a) Realização de hemicolecotomia direita.
- b) Realização de ressecção parcial do ceco.
- c) Tratamento quimioterápico complementar.
- d) Acompanhamento com marcadores tumorais.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MATERNIDADE****THEREZINHA DE JESUS - MG**

62 - Qual situação seria a mais provável, das alternativas abaixo, como causadora de sobre crescimento bacteriano do intestino delgado, e qual teste poderia confirmar esse diagnóstico?



- a) Doença diverticular, teste de tolerância oral à lactulose.
- b) Gastrite crônica, gastrina sérica.
- c) Esclerodermia, teste respiratório de hidrogênio com lactulose.
- d) Colectomia prévia, tomografia computadorizada de abdome.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO****RIO GRANDE DO SUL - RS**

63 - Mulher, 28 anos, portadora de retocolite ulcerativa, é internada devido à intensa dor abdominal, febre alta e diarreia sanguinolenta há 24 horas. Refere que fez uso de caolin pectina por 5 dias e que piorou após início da medicação. Encontra-se taquicárdica, taquipneica, febril, hipotensa e com dor e distensão abdominal. Os exames complementares revelam leucocitose com desvio à esquerda, ureia de 84 mg/dl, creatinina de 2,4 mg/dl, acidose metabólica e raio X de abdome com distensão de cólon transversal (8 cm). Qual a hipótese diagnóstica mais provável e a conduta?

- a) Pseudocolite membranosa - vancomicina e hidratação.
- b) Colite isquêmica - antibioticoterapia e cirurgia.
- c) Megacólon tóxico - reposição volêmica, antibioticoterapia e corticoterapia por 24 a 48 horas.
- d) Pseudocolite membranosa - clindamicina e hidratação.
- e) Megacólon tóxico - reposição volêmica, antibioticoterapia e cirurgia imediatamente.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ - PR**

64 - A diarreia que dura mais de 4 semanas exige avaliação para se excluir uma patologia subjacente grave. Em contraste com a aguda, a maioria das causas de diarreia crônica não é de origem infecciosa. A classificação da diarreia crônica pelo mecanismo fisiopatológico facilita uma conduta racional para o tratamento. Sobre as possíveis causas da diarreia, numere a coluna da direita de acordo com sua correspondência com a coluna da esquerda.

- | | |
|---------------------------|---------------------------------|
| 1. Causas secretoras. | () Lesão por irradiação. |
| 2. Causas osmóticas. | () Agentes procinéticos. |
| 3. Causas inflamatórias. | () Ingestão crônica de álcool. |
| 4. Causas esteatorreicas. | () Doença celíaca. |
| 5. Dismotilidade. | () Deficiência de lactase. |

Assinale a alternativa que apresenta a numeração CORRETA da coluna da direita, de cima para baixo.

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| a) 3 - 5 - 1 - 4 - 2. | d) 1 - 2 - 5 - 4 - 3. |
| b) 1 - 4 - 5 - 3 - 2. | e) 1 - 5 - 2 - 3 - 4. |
| c) 3 - 2 - 1 - 5 - 4. | |

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SANTA MARTA - DF**

65 - Assinale a alternativa que apresenta um fator que aumenta o risco para o desenvolvimento de câncer colorretal em um paciente com retocolite ulcerativa.

- a) Gravidade da doença.
- b) Uso de drogas imunossupressoras.
- c) Extensão da doença.
- d) Uso prolongado de esteroides.
- e) Acometimento exclusivo do reto.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

66 – Um paciente com 35 anos de idade, controlador de voo, retorna à consulta na unidade básica de saúde apresentando resultados negativos de exame protoparasitológico de fezes e de teste de tolerância à lactose. Relata que desde a adolescência tem episódios de evacuações explosivas com fezes amolecidas. Atualmente, queixa-se de alteração de hábito intestinal há seis meses, quando passou a apresentar desconforto abdominal em andar inferior do abdome, que dura em média dois a três dias por semana, alternando quadros de obstipação com diarreia e urgência fecal, com a presença de muco de cor clara, quase transparente. O quadro de desconforto abdominal piora em situação de estresse e melhora quando evacua ou elimina flatos. Em relação ao quadro clínico apresentado, qual das alternativas abaixo representa critério para o diagnóstico?

- a) Melhora do desconforto abdominal após evacuação.
- b) Sensação recorrente de empachamento.
- c) Urgência fecal com muco e sangue.
- d) Presença de muco nas fezes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

67 – Uma criança, do sexo feminino, com 2 anos de idade foi internada na enfermaria de um hospital com história de diarreia há 4 meses, com 7 a 8 evacuações por dia, caracterizadas por fezes volumosas e de odor fétido. Ao exame físico: estado geral comprometido, palidez cutânea, emagrecimento, hipotrofia muscular mais evidente em região glútea e distensão abdominal. Não há outros achados significativos. O diagnóstico CORRETO e a sequência da investigação diagnóstica são:

- a) Diarreia funcional; dosagem de eletrólitos séricos e pesquisa da gordura fecal.
- b) Doença celíaca; dosagem de anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase e biópsia intestinal.
- c) Doença de Crohn; dosagem do ASCA (Anticorpo *Antissaccharomyces Cerevisiae*) e enema opaco.
- d) Retocolite ulcerativa; dosagem do p-ANCA (anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo) e biópsia de cólon.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA – GO

68 – A colite pseudomembranosa representa uma importante causa de diarreia aguda em pacientes hospitalizados. Na abordagem clínica desta patologia, considera-se que:

- a) Na maioria dos casos, ocorre devido ao uso de antibióticos, sobretudo vancomicina e cefalosporinas.

- b) Pode ocorrer até 4 semanas após o término do antibiótico e o diagnóstico definitivo é realizado pela pesquisa das toxinas do *Clostridium difficile* nas fezes.

- c) A colonoscopia evidencia mucosa edemaciada e hiperemiada, com placas acastanhadas aderidas de forma contínua, podendo acometer qualquer parte do cólon.

- d) O surgimento da diarreia após 2 semanas do término do antibiótico sugere outra etiologia, como parasitoses intestinais.

- e) Medicamentos antissecretóres podem ser úteis para alívio sintomático nos casos de diarreia aquosa, mas com cautela devido ao risco de megacólon tóxico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



UDI HOSPITAL – MA

69 – A doença de Crohn atinge mais a região:

- a) Gastroduodenal.
- b) Ileal.
- c) Perianal.
- d) Intestino Grosso.
- e) Jejunal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

70 – Considere o caso: adolescente caucasiana, desde a infância vem apresentando quadro clínico de diarreia volumosa sem muco ou sangue, acompanhada de distensão abdominal e perda de peso. A avaliação endoscópica da porção mais distal do duodeno mostrou aplanamento do pregueado mucoso e o estudo anatomopatológico da biópsia duodenal revelou atrofia de vilosidades, hiperplasia das criptas e aumento do número de linfócitos intraepiteliais. Na avaliação laboratorial, foram encontradas as seguintes alterações: anemia sideropênica, leve elevação de aminotransferases e anticorpo antitransglutaminase IgA positivo. A principal hipótese diagnóstica é:

- a) Estrongiloidíase.
- b) Doença de Crohn.
- c) Fibrose cística.
- d) Doença celíaca.
- e) Intolerância à lactose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

71 – Considere o quadro: mulher, 32 anos de idade, apresenta quadro clínico caracterizado por diarreia crônica, desnutrição, fístula perianal complexa, artrite periférica e eritema nodoso. A hipótese diagnóstica mais provável é:

- a) Retocolite ulcerativa idiopática.
- b) Doença de Behçet.
- c) Doença de Whipple.
- d) Doença de Crohn.
- e) Doença celíaca.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE****FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

72 – A Doença Inflamatória Intestinal (DII) refere-se a duas principais entidades: doença de Crohn e colite ulcerativa. Ela tem sua prevalência em ascensão no Brasil e, apesar de estudos na faixa etária pediátrica ainda serem escassos, estima-se que 20 a 30% dos pacientes com DII iniciam os sintomas com idade inferior a 20 anos. Em relação a essas entidades, julgue os itens a seguir:

1- A doença de Crohn é uma doença inflamatória inespecífica, superficial, confinada à mucosa, que acomete o intestino grosso de modo contínuo, sendo na quase totalidade dos casos, predominante no reto;

2- A colite ulcerativa pode acometer qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até o ânus, embora envolva mais o íleo distal e o cólon, sendo a sua inflamação profunda, transmural, com comprometimento da mucosa até a serosa;

3- Deve-se considerar a doença de Crohn como um dos diagnósticos diferenciais de pacientes com *deficit* de crescimento e/ou atraso no desenvolvimento puberal, bem como em casos de diarreia crônica que não respondem à restrição alimentar e tratamento antibiótico/antiparasitário;

4- Na doença de Crohn, o atraso do desenvolvimento puberal, em geral, precede às manifestações gastrointestinais, ao contrário do *deficit* de crescimento, que não as precede e é menos comum que na colite ulcerativa.

- Apenas uma alternativa está correta.
- Duas alternativas estão corretas.
- Três alternativas estão corretas.
- Todas as alternativas estão corretas.
- Nenhuma alternativa está correta.



que aliviam a dor. Nega febre e alteração do hábito intestinal. Refere emagrecimento de 8 kg, amenorreia há três meses e que foi apendicectomizada há cinco anos. EF: paciente emagrecida, pálida, com massa palpável na FID. RX: dentre os exames solicitados, o radiológico mostra a seguinte imagem:



O diagnóstico mais provável é:

- Neoplasia intestinal.
- Obstrução intestinal por bridas.
- Doença intestinal inflamatória.
- Síndrome do intestino irritável.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

73 – Mulher, 28 anos de idade. Mãe faleceu de câncer de pâncreas aos 62 anos. HMA: procurou atendimento ambulatorial com história de alteração de hábito intestinal há 6 meses, com 5 evacuações pastosas/dia, não ocorre durante o sono. As evacuações são precedidas de dor tipo cólica em fossa ilíaca esquerda, com melhora após a evacuação. Nega perda ponderal e produtos patológicos nas fezes. Tem dislipidemia diagnosticada há um ano. EF: exame geral sem alterações, abdome plano, flácido, discretamente doloroso à palpação em fossa ilíaca esquerda, ruídos hidroaéreos normoativos. Qual é a conduta mais adequada?

- Prescrever antiparasitários e dimeticona.
- Solicitar coprocultura e trânsito intestinal.
- Prescrever antiespasmódico e antidepressivo tricíclico.
- Solicitar tomografia de abdome superior e colonoscopia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****FACULDADE DE CIÊNCIAS****MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

75 – Mulher, 22 anos, tem diagnóstico de Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) há 8 anos. Realizou colonoscopia que demonstrou pancolite em atividade moderada. Atualmente, existem várias opções para o tratamento medicamentoso das doenças inflamatórias intestinais. Entretanto, em algumas situações, ainda há necessidade de abordagem cirúrgica da doença. ALÉM DE INTRATABILIDADE CLÍNICA, CITE 3 OUTRAS INDICAÇÕES DE CIRURGIA NA RCUI.



Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

74 – Mulher, 25 anos de idade. HMA: queixa-se de dor abdominal em cólica há seis meses, seguida por vômitos

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL****DO RIO DE JANEIRO – RJ**

76 – Mulher, 23 anos, apresenta dor na fossa ilíaca direita e diarreia. Foi realizada colonoscopia na qual foram observadas úlceras em cólon descendente e íleo terminal, sendo o restante da mucosa sem alterações. A biópsia das lesões revelou mucosa com inflamação crônica e aguda, alterações regenerativas e pequenos granulomas epitelioides. O diagnóstico mais provável é:

- Tuberculose intestinal.
- Amebíase.
- Colite ulcerativa.
- Doença de Crohn.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO – RJ



77 – Menina, 11 anos, é internada desnutrida, com dor abdominal, abscesso em região glútea direita e lesões aftosas na mucosa oral. Sua mãe informa que há alguns meses ela vem perdendo o apetite e emagrecendo, as evacuações são amolecidas e com muco, tendo esporadicamente sangue. Trouxe exames laboratoriais, nos quais se destacavam anemia, aumento do VHS e trombocitose. Exame físico: lesões perianais, ferida em coxa direita (que a mãe informa ter surgido junto com o início dos sintomas) e drenagem espontânea de secreção do abscesso. Dentre os exames adequados para o diagnóstico, o que melhor avalia o segmento, aparentemente, mais comprometido é:

- Trânsito intestinal contrastado.
- Colonoscopia com biópsias.
- Tomografia abdominal.
- Ultrassonografia abdominal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ANTÔNIO PEDRO – RJ



78 – Em relação à Doença Inflamatória Intestinal (DII), aponte a afirmativa CORRETA:

- A maioria dos portadores são positivos para os Anticorpos Antineutrofílico Perinuclear (p-ANCA) e *Antissaccharomyces Cerevisiae* (ASCA).
- Fístulas e doença perianal são muito mais comuns na colite ulcerativa.
- Em cerca de metade dos pacientes com colite crônica, não se estabelece diagnóstico definitivo.
- O principal diagnóstico diferencial são as enteropatias infecciosas.
- As manifestações extraintestinais, de rara ocorrência, indicam inflamação não controlada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ANTÔNIO PEDRO – RJ



79 – A colite ulcerativa é doença inflamatória inespecífica que compromete o cólon e o reto, não sendo considerada indicação cirúrgica para ela a concomitância de:

- Intratabilidade.
- Displasias.
- Megacólon tóxico.
- Hemorragia colônica.
- Fístula colovesical ou coloentérica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO – RJ



80 – O carcinoma gástrico tipo I está associado à seguinte circunstância:

- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- É acontecimento de natureza esporádica.
- Gastrite crônica atrófica com acloridria.

- Gastrite linfocítica.
- Gastrite eosinofílica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO – SP



81 – Paciente de 23 anos vem ao consultório referindo diarreia aquosa há 5 dias associada à febre e dor abdominal em cólica. Refere em torno de 10 evacuações diárias sem restos alimentares, sangue ou muco. Foi ao PS por duas ocasiões onde recebeu sintomático e hidratação com melhora momentânea do quadro. Ao exame está com 39°C; pulso = 100 bpm; FR = 16 irpm; PA = 110 x 70 mmHg, com dor abdominal difusa e timpanismo na propedêutica abdominal. Mãe refere que a paciente fez uso por conta própria de amoxicilina por 5 dias há 2 semanas por quadro de dor de garganta. Sobre o caso, podemos afirmar que:

- Representa uma importante causa de morbimortalidade entre idosos internados.
- Paciente deve ser orientado a manter hidratação via oral e o uso de sintomáticos já que se trata de um quadro de provável etiologia viral.
- A retossigmoidoscopia não tem utilidade diagnóstica.
- É causado por uma bactéria aeróbio comensal do intestino.
- Assim como na diarreia osmótica, ocorre presença de leucócitos nas fezes.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2013 - Acesso Direto 1 - Sistema Único de Saúde - SUS - Bahia - BA. Questões 82 e 83 a seguir:

Paciente, sexo feminino, 65 anos de idade, hipertensa e diabética, com história de internamento há cerca de dois meses, causado por pneumonia comunitária, evolui com diarreia há três dias. Relata quatro a seis dejeções por dia com muco e sangue. Em uso regular de captopril e insulina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
– SUS – BAHIA – BA



82 – A principal suspeita diagnóstica é de:

- Insuficiência adrenal.
- Supercrescimento bacteriano.
- Doença celíaca.
- Colite por *Clostridium difficile*.
- Gastrinoma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
– SUS – BAHIA – BA



83 – A melhor opção terapêutica para esse quadro é:

- Metronidazol.
- Corticoide.
- Dieta pobre em glúten.
- Omeprazol.
- Enzima pancreática.



1 COMENTÁRIO **Letra A:** CORRETA! A fisiopatologia da diarreia pode ser subdividida em osmótica, secretória e inflamatória. Na diarreia secretória há secreção ativa de água na luz intestinal, sendo a cólera o principal exemplo. No entanto, outras causas infecciosas ou não podem produzir este tipo de diarreia, que podem ser mediadas pelo peptídeo intestinal vasoativo ou gastrina. Certas substâncias, como ácidos biliares, ácidos graxos e laxativos também podem produzir diarreia secretória. Algumas bactérias produzem toxinas, como o *C. perfringens* e *difficile*, bem como a *E. coli* enterotoxigênica. O rotavírus também produz diarreia secretória por enterotoxinas. Gabarito: A! **Letra B:** Afirmativa

absurda, pois em todas essas condições ocorrem soluções de continuidade na mucosa intestinal por onde pode haver sangramento. INCORRETA! **Letra C:** Um dos principais efeitos colaterais da colchicina no tratamento da gota é justamente a diarreia. **Letra D:** Estas medicações anticolinérgicas, de fato, reduzem a motilidade gastrointestinal, mas além de efeitos colaterais por hiperativação parassimpática (como bradicardia, por exemplo, sobretudo com a atropina), podem inibir o clareamento de micro-organismos numa eventual disenteria. **Letra E:** O tratamento de escolha para a colite pseudomembranosa é com metronidazol via oral! Em casos graves e refratários podemos utilizar a vancomicina via oral.



2 COMENTÁRIO A doença celíaca é uma enteropatia imunomediada causada por sensibilidade permanente ao glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis. Sua apresentação clínica pode ser muito variável. A apresentação típica consiste em diarreia, distensão abdominal e *deficit* do desenvolvimento pela má absorção. Porém, o paciente pode apresentar diversos sinais e sintomas como: irritabilidade, vômitos, fezes fétidas, apetite excessivo, perda muscular, edema, artrite, artralgia, anemia

ferropriva não responsiva ao tratamento convencional com ferro, cefaleia, ataxia e manifestações autoimunes à distância. O tratamento é baseado em uma dieta com exclusão total do glúten (trigo, cevada e centeio), para sempre. A aveia, contudo, pode ser consumida pelos pacientes celíacos, pois não contém glúten *originalmente*. Apenas é preciso ter o cuidado de consumir aveia de fontes que garantam a ausência de contaminação por trigo, cevada ou centeio. Resposta: D.



3 COMENTÁRIO Vamos analisar cada uma das opções: A) É INCORRETA. O p-ANCA é encontrado em cerca de 70% dos pacientes com colite ulcerativa, enquanto aparece em cerca de 20% dos com doença de Crohn. Já o ASCA é mais importante nos pacientes desta última doença: é encontrado em 55% dos pacientes com doença de Crohn, e apenas em 5% dos com retocolite. B) É INCORRETA. As fístulas, assim como lesões perianais, são mais prevalentes na doença de Crohn, não na retocolite ulcerativa. C) É INCORRETA. De acordo com certas referências bibliográficas, não é possível estabe-

lecer um diagnóstico definitivo em cerca de 10% dos indivíduos com colite crônica. D) É CORRETA. As principais doenças a serem excluídas são as enteropatias infecciosas. Todo indivíduo com um diagnóstico novo de colite ulcerativa deve ter cultura de fezes para patógenos entéricos, exame de fezes para pesquisa de ovos e parasitas, havendo por vezes necessidade de estudos sorológicos para amebíase e citomegalovírus. E) É INCORRETA. As manifestações extraintestinais ocorrem mais comumente na colite ulcerativa, mas não podem ser consideradas “raras”. O gabarito está CORRETO, portanto - letra D.



4 COMENTÁRIO Muito cuidado aqui, pois essa questão pode acabar inculcando um conceito errado em sua cabeça. Primeiramente, entenda que não existe uma contraindicação ABSOLUTA ao tratamento cirúrgico na doença de Crohn perianal! O que ocorre é que: (1) O tratamento inicial de escolha para este problema específico deve ser clínico, lançando mão de uma ou mais dentre as múltiplas opções disponíveis (ex.: antibioticoterapia sistêmica, creme de metronidazol tópico, imunomoduladores como azatioprina ou tacrolimus, biológicos como agentes anti-TNF-alfa). Todas essas estratégias se mostraram capazes de melhorar a doença perianal, poupando o paciente de uma cirurgia; (2) O tratamento cirúrgico fica como opção para portadores de doença perianal muito grave, complexa e, principalmente, *refratária ao tratamento clínico*; (3) Na doença de Crohn o ideal é evitar ressecções intestinais o máximo possível, pois além de não ser curada por cirurgia (ao contrário da RCU, que desaparece após a

realização de proctocolectomia total), a DC tende a recidivar nos sítios de anastomose intestinal; (4) Mesmo que o paciente tenha indicação de cirurgia (doença perianal grave, complexa e refratária), o ideal é que ele só realize o procedimento após o devido controle da proctite, pois uma proctite em atividade (com diarreia baixa), pode comprometer a integridade e a cicatrização da ferida cirúrgica local. Na retocolite ulcerativa não há formação de fístulas pela atividade da doença, já que a mesma é superficial (e não transmural). Hidradenite supurativa complicada por fistulização tem no tratamento cirúrgico a opção terapêutica inicial. Fístulas com o trato urinário idem. Logo, no presente momento do caso em tela, a confirmação do diagnóstico de doença de Crohn (previamente desconhecida) a princípio nos obriga a tentar o tratamento clínico conservador antes de decidir partir para a cirurgia (o que, como vimos, será indicado se a doença perianal se mostrar grave, complexa e refratária ao tratamento clínico). Resposta certa: A.



5 COMENTÁRIO Vamos analisar as afirmativas: (A) INCORRETA – sabemos que algumas manifestações extraintestinais independem da doença colônica e, portanto, podem ocorrer mesmo após a colectomia, como é o caso da espondilite anquilosante, sacroileíte e da colangite esclerosante. (B) CORRETA – as quatro principais indicações cirúrgicas na RCU são: (1) doença refratária ao tratamento clínico (principal indicação),

(2) displasia/carcinoma, (3) colite fulminante refratária e megacólon tóxico e (4) sangramento colônico maciço. (C) CORRETA – As manifestações articulares são as mais frequentes, seguidas pelas manifestações dermatológicas e oculares. (D) CORRETA – Ambas as DII estão associadas à maior incidência de adenocarcinoma de cólon. Entretanto, esta associação é muito mais forte com a RCU. Resposta: A.



6 COMENTÁRIO A cirurgia na retocolite ulcerativa está indicada nos pacientes refratários ao tratamento clínico (principal indicação), naqueles com elevado risco de câncer color-retal (após biópsia por colonoscopia demonstrando displasia), nas manifestações extraintestinais sem controle clínico, no retardo do crescimento em crianças e nas urgências como a colite aguda grave (megacólon tóxico), perfuração ou hemor-

ragia. A proctocolectomia com confecção de bolsa ileoanal é a cirurgia de escolha para a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia eletiva. Nos casos de urgência, o cirurgião pode optar pela anastomose primária ou pela realização de ileostomia com reconstrução do trânsito em um segundo momento. Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.



7 COMENTÁRIO Os achados histopatológicos descritos sugerem o diagnóstico de Doença Celíaca (DC), uma condição desencadeada pela intolerância ao glúten da dieta cuja incidência vem aumentando nas últimas décadas (D ERRADA). Seu tratamento consiste na abstenção *permanente* ao glúten (A ERRADA). Sabemos que a confirmação definitiva do diagnóstico requer demonstração de melhora dos sintomas após exclusão do glúten da dieta, podendo-se ou não repetir a biópsia para demonstrar também a reversão da lesão histopa-

tológica. Apesar de altamente sugestivas, as alterações citadas não são patognomônicas de DC (C ERRADA). A DC aparece em todas as idades, lembrando que na maioria das vezes ela é oligo ou mesmo assintomática (E ERRADA). Enfim, existe forte influência genética na gênese dessa condição: Todos os seus portadores possuem o **HLA-DQ2** ou o **HLA-DQ8**. A ausência desses marcadores genéticos (cuja prevalência varia em função do grupo populacional a que o paciente pertence) *descartam* o diagnóstico de DC. Resposta certa: B.



8 COMENTÁRIO O enunciado descreve os achados típicos de uma **doença celíaca grave** (desnutrição + sintomas digestivos + atrofia vilositária com hiperplasia das criptas na biópsia duodenal + associação com deficiência de IgA). Vale lembrar que na maioria das vezes a doença celíaca é oligo ou assintomática, sendo em casos muito exuberantes – como este – apenas a “ponta do *iceberg*”. Sabemos que a doença celíaca é uma forma de intolerância ao glúten presente nos alimentos, e que o tratamento consiste única e exclusivamente na retirada de todo o glúten da dieta. Vejamos, então, alguns fatos epidemiológicos bem estabelecidos na literatura: (1) o aleitamento materno prolongado

(mais de 6 meses) protege contra as formas sintomáticas da doença; (2) o consumo de grandes quantidades de glúten durante o primeiro ano de vida aumenta sua incidência; (3) infecções pelo rotavírus se associam a uma maior incidência da doença – o contato com o glúten na vigência de inflamação intestinal (situação onde se observa aumento da permeabilidade da mucosa aos elementos presentes no lúmen) aumenta a probabilidade de sensibilização de linfócitos autorreativos em indivíduos predispostos e (4) o momento de introdução do glúten na dieta do lactente não tem papel bem definido, não podendo-se concordar com a letra A. Resposta certa: B.



9 COMENTÁRIO De qual paciente a questão está falando mesmo? Doença inflamatória intestinal com fístulas perianais, pioderma gangrenoso e ileíte. Só pode ser a Doença de Crohn (DC), já que nada disso está presente no quadro clínico da retocolite ulcerativa. E qual anticorpo que podemos solicitar frente a essa suspeita? Os anticorpos ASCA (*Antissaccharomyces Cerevisiae*), estão presentes em cerca de 60-70% dos portadores de DC.

Quando positivos, especialmente se acompanhados de p-ANCA negativos (mais importantes na RCU), são altamente específicos para a DC. Resposta: letra C. Apenas relembro os demais anticorpos citados pela questão e suas doenças relacionadas: Antimúsculo liso = hepatite autoimune. Antimitocôndria = cirrose biliar primária. Anti-centrômero = esclerose sistêmica, forma CREST (cutâneo-limitada). Antiendomísio = doença celíaca.



10 COMENTÁRIO O achado de **leucócitos fecais** (geralmente acompanhado de muco nas fezes) ocorre em diarreias do tipo **inflamatória**, isto é, naquelas diarreias em que a fisiopatologia envolve a lesão ou morte dos enterócitos por produção de citotoxinas ou invasão direta pelo patógeno relacionado. Clinicamente, as diarreias inflamatórias manifestam-se com a presença de muco, pus e/ou sangue nas fezes, sendo de topografia baixa (localizadas no cólon) ou do intestino delgado distal. Pois bem, dentre as doenças

citadas pela questão, a única que não se enquadra no perfil de diarreia inflamatória é aquela causada pela *Giardia lamblia*, um protozoário que “atapeta” o duodeno e delgado proximal, provocando diarreia principalmente por má absorção, sem inflamação importante. A shigelose, retocolite ulcerativa e amebíase são causas de disenteria/diarreia “invasiva” (inflamatória) e, portanto, o achado de leucócitos fecais e muco retal é esperado nessas doenças (letras A, C e D INCORRETAS). Resposta correta: B.



11 COMENTÁRIO O gene NOD2/CARD15, localizado no cromossomo 16, é responsável pela produção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, manutenção da homeostasia intestinal/tolerância oral e produção de defensinas. Sua mutação foi associada ao desenvolvimento da doença inflamatória intestinal, especificamente da Doença de Crohn

(DC). Estima-se que cerca de 20-30% dos pacientes com DC possuam essa mutação. Indivíduos com mutação em apenas um alelo do gene NOD-2/CARD15 (heterozigóticos) apresentam um risco 2,3 vezes maior de apresentar a DC, sendo que este risco se amplia para 17,1 vezes em portadores de mutações nos dois alelos (homozigóticos). Resposta certa: A.



12 COMENTÁRIO A esclerose sistêmica progressiva (“esclerodermia”) representa uma das principais etiologias de supercrescimento bacteriano. Sabemos que nesta entidade um processo fibrótico decorrente de uma microangiopatia crônica pode acometer qualquer órgão e tecido do corpo, com destaque para a parede do tubo digestivo, que se torna hipo/aperistáltica, sobrevivendo estase, dilatação e colonização/supercrescimento bacteriano. O método considerado padrão-ouro para o diagnóstico é a **cultura quantitativa do fluido intestinal aspirado do delgado** (a presença de > 1.000 UFC/ml é considerada diagnóstica). Como nenhuma opção cita este exame, vamos procurar

por testes alternativos. Apesar de menos sensíveis e específicos que a cultura, os TESTES RESPIRATÓRIOS costumam ser os mais usados. Destes, um que tem sido muito citado pela literatura atual é o *teste da lactulose*. A lactulose é um carboidrato que não é absorvido nem metabolizado pelo homem: somente as bactérias da microbiota intestinal são capazes de degradá-la. No supercrescimento bacteriano uma maior proporção da lactulose ingerida é metabolizada, produzindo mais hidrogênio. É o hidrogênio que sai no ar exalado que pode ser diretamente medido, e quando ocorre um aumento > 20 ppm em 90min diz-se que o teste é positivo. Resposta certa: C.



13 COMENTÁRIO O íleo é um segmento do intestino delgado que possui duas funções específicas INSUBSTITUÍVEIS, isto é, os demais segmentos do intestino não são capazes de se adaptar para realizar tais funções. Estamos nos referindo a: (1) absorção de sais biliares (ciclo entero-hepático de sais biliares) e (2) absorção de vitamina B12 (conjugada ao fator intrínseco). Desse modo, quando o indivíduo tem 100% do íleo ressecado, pode-se esperar que: (1) ele desenvolverá síndrome disabsortiva e esteatorreia, pois a ausência de sais biliares impede a formação das micelas que viabilizam a emulsificação e absorção duodenal de gorduras - as quais acabam sendo perdidas em excesso nas fezes; (2) com o passar dos anos os estoques endógenos de B12 serão esgotados e como o paciente não absorve mais a vitamina sobrevém

anemia megaloblástica e todas as suas consequências (ex.: pancitopenia, doença neurológica); (3) devido à esteatorreia pelo mecanismo que já explicamos, o paciente pode desenvolver *hiperoxalúria entérica*, pois o excesso de gordura nas fezes “sequestra” o cálcio da dieta permitindo uma maior absorção intestinal de oxalato livre que será excretado na urina onde constitui fator de predisposição à formação de cálculos de cálcio. A deficiência de sais biliares gerada pela perda fecal dessas substâncias também favorece a formação de cálculos biliares, uma vez que os sais biliares diminuem a *litogênese* da bile. Enfim, o que não se deve esperar no paciente que tem o íleo integralmente ressecado é que os demais segmentos intestinais remanescentes sejam capazes de assumir estas importantes funções que explicamos. Resposta certa: D.



14 COMENTÁRIO Como a Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal que pode acometer todo o trato gastrointestinal, da boca ao ânus, seu tratamento cirúrgico não é curativo, mas sim voltado para as complicações, principalmente quando essas se mostram refratárias ao tratamento clínico. Mesmo assim, a maior parte dos pacientes requer pelo menos uma cirurgia durante a vida. As principais indicações

de cirurgia são: obstrução intestinal (a indicação mais comum); perfuração intestinal com formação de fístula, abscesso ou perfuração livre; hemorragias gastrointestinais maciças; complicações urológicas (ex.: obstrução ureteral); falência ou intolerância ao tratamento clínico; doença perianal persistente; câncer; megacólon tóxico; crianças com retardo de crescimento. Portanto, as indicações apresentadas estão corretas. Resposta: A.



15 COMENTÁRIO Conceito clássico. Apesar de infrequentes (encontrados em menos de 30% dos casos), os *granulomas não caseosos* são considerados patognômicos de doença de Crohn no contexto apropriado (isto é, em um paciente que está sendo investigado para um quadro clinicolaboratorial-radiográfico-endoscópico sugestivo de

doença inflamatória intestinal). Logo, achar um granuloma não caseoso na biópsia intestinal nos permite diferenciar — de imediato — entre DC e RCU, o que é muito interessante quando se tem apenas acometimento do cólon (“colite indeterminada” — um perfil de apresentação observado em até 20% dos portadores de DC inicial). Resposta certa: A.



16 COMENTÁRIO O intestino delgado é uma região do tubo digestivo onde naturalmente se espera uma baixa densidade populacional da microbiota. Entretanto, em algumas situações, ocorre proliferação descontrolada de bactérias, as quais passam a interferir com a digestão (p. ex.: desconjugando os sais biliares e prejudicando a digestão de gorduras e absorção de vitaminas lipossolúveis) e também com a absorção intestinal propriamente dita (lesão direta aos enterócitos; competição pela captação de nutrientes). As principais etiologias do supercrescimento bacteriano no delgado incluem todas as entidades mencionadas nas alternativas A, B, C e E: - Fístulas com o cólon, como ocorre com a doença de Crohn; - Enteropatia diabética; - Esclerose sistêmica; - Acloridria gástrica por gastrite atrófica ou medicamentos. Outras causas incluem: - Cirurgia gástrica com reconstrução Billroth II; - Cirurgias com anastomose término-lateral; - Diverticulose de delgado; - Enterite actínica; - Cirrose hepática;

- Pancreatite crônica; - Alcoolismo; - Doença renal crônica terminal. O *Clostridium difficile* é um germe normalmente encontrado na microbiota intestinal de alguns indivíduos. Com o uso de antibióticos para uma condição qualquer a flora bacteriana normal é destruída, favorecendo a hiperproliferação do *Clostridium difficile* no cólon desses pacientes, o que pode causar doença. Esta, nos casos mais intensos, pode se caracterizar pela formação de **pseudomembranas** (que nada mais são do que “debris” dos colonócitos destruídos misturados com material exsudativo localmente produzido). Apesar de teoricamente ser um tipo de “supercrescimento bacteriano”, tal termo não é aplicado especificamente em relação à superinfecção pelo *C. difficile*, até porque quando falamos em “supercrescimento bacteriano” estamos nos referindo a uma alteração do segmento jejunoileal, e a superinfecção pelo *C. difficile*, por definição, é totalmente restrita ao intestino grosso (colorreto). Resposta certa: D.



17 COMENTÁRIO O íleo possui duas funções específicas que não podem ser substituídas por nenhum outro segmento do intestino delgado: (1) absorção intestinal de sais biliares, fechando a alça do “ciclo êntero-hepático de

sais biliares” e (2) absorção de vitamina B12 (ligada ao fator intrínseco). Logo, resposta certa: B. Obs.: a letra “D” foi colocada aí para pegar o apressadinho que não leu direito a alternativa (seria “B12” e não “B2” como o autor escreveu).



18 COMENTÁRIO A síndrome do intestino irritável é caracterizada por dor abdominal crônica/recorrente associada à alteração do hábito intestinal sem evidência de doença orgânica. Predomina em mulheres dos 30-50 anos e realmente é associada estatisticamente à fibromialgia e outros transtornos “funcionais”. Pode ser diagnosticada a

partir dos critérios de Roma IV: presença de dor abdominal recorrente, pelo menos 1 vez por semana nos últimos 3 meses, associada a pelo menos dois dos seguintes: 1) Relação com evacuação; 2) Início da dor coincide com alteração na frequência fecal; 3) Início da dor coincide com alteração na aparência das fezes. Gabarito: opção A.



19 COMENTÁRIO Os principais sintomas e sinais da doença de Crohn são diarreia, dor abdominal e perda de peso. Na maioria das vezes, teremos uma ileocolite, ou seja, doença no íleo distal e cólon. Neste caso, aparecem diarreia e dores recorrentes, em cólica, aliviada com defecação, no quadrante inferior direito que podem até mesmo simular apendicite. Perda de peso é comum (10-20% do peso corporal) por conta da diarreia, além de anorexia e medo de se alimentar. Quando a doença acomete grandes extensões de intestino, como na jejunoileíte, podem ocorrer má absorção e esteatorreia. A má absorção de proteínas e vitaminas por longos períodos pode resultar em *deficit* nutricional grave. As principais complicações desta doença são fístulas, abscessos, fissuras e estenoses. As três manifestações extraintestinais mais frequentes nas

doenças intestinais inflamatórias são: 1^a- Reumatológicas: artrite periférica (15-20% dos casos) e espondilite anquilosante (10% dos casos). As manifestações articulares são mais frequentes na DC do que na RCU. 2^a- Dermatológicas: eritema nodoso é encontrado em 15% dos pacientes com doença de Crohn e em 10% dos casos de doença retocolite ulcerativa. 3^a- Oculares: conjuntivite, uveíte e episclerite acometem 1-12% dos pacientes com doença intestinal inflamatória. Face ao exposto, temos uma paciente com diarreia crônica, apresentando uma das principais complicações da doença (fissura perianal) e já com duas manifestações extra-articulares - reumatológica (artrite periférica) e dermatológica (eritema nodoso). Face ao exposto, a primeira, segunda e terceira hipóteses diagnósticas mais prováveis só podem ser a doença de Crohn.



20 COMENTÁRIO Jovem, diarreia crônica com muco, anemia e desnutrição (IMC < 18), dor abdominal em fossa ilíaca direita (topografia do íleo terminal) e formação de fístulas perianais que se comunicam com a pele do períneo e com o canal vaginal (fístula retovaginal) são achados que por si mesmos praticamente selam o diagnóstico de **doença de Crohn** “fistulizante”. Lembre-se de que a doença de Crohn é um tipo de doença inflamatória intestinal idiopática em que **TODA A ESPESSURA** da parede intestinal é acometida pelo processo inflamatório, o que favorece o surgimento de *estenoses* (quando da cicatrização fibrótica dessas lesões transmuralis) ou de *fístulas* (quando o processo inflamatório atinge órgãos e tecidos adjacentes). A visualização endoscópica com realização de biópsia é importante para o diagnóstico diferencial (ex.: pode-se excluir tuberculose intestinal, linfoma, infecção por *Yersinia*, entre outras). Vale lembrar que o padrão de distribuição das lesões no Crohn é o padrão “salteado”,

isto é, as lesões são espacialmente descontínuas, com áreas de intestino normal intercalando-se com áreas de inflamação intensa (cujo aspecto da mucosa pode lembrar as famosas “pedras de calçamento”, isto é, múltiplas ulcerações lineares que se intercalam, formando “ilhas” de mucosa íntegra como se fossem as pedras portuguesas do calçadão de Copacabana). O intestino delgado também precisa ser avaliado nesses doentes, pois a doença de Crohn - diferentemente da retocolite ulcerativa - pode acometer todo o tubo digestivo, da boca ao ânus. Visualizar diretamente toda a extensão do delgado por métodos endoscópicos é uma tarefa muito difícil, que essencialmente só pode ser levada a cabo pela *cápsula endoscópica*. Contudo, a forma mais tradicional de se fazer isso é por meio do “trânsito de delgado”, um exame radiográfico contrastado do abdome, em que múltiplas radiografias são sequencialmente obtidas após o paciente ingerir contraste baritado. Logo, a melhor resposta aqui: A.

**01 QUESTÃO**

GABARITO USP-SP: *Pesquisa da toxina do Clostridium difficile.*

.....

21 COMENTÁRIO Nosso pequeno paciente foi internado em um primeiro momento com um quadro de **sepse cutânea**. A varicela estava quase totalmente resolvida, mas as lesões remanescentes certamente serviram como “porta de entrada” para uma superinfecção bacteriana. Podemos afirmar isso pelo seguinte motivo: a avaliação clínica inicial não encontrou outro foco para a sepse que não a pele, que naquele momento, inclusive, apresentava um aspecto de “síndrome da pele escaldada” (grandes placas eritrodérmicas descamativas), sugestivo de infecção por Gram-positivos como *S. aureus* ou *S. pyogenes*. Ora, o enunciado então afirma que a criança foi devidamente tratada como

deveria (isto é, ela recebeu antimicrobianos), e evoluiu com melhora da sepse. Acontece que agora a coisa mudou de figura de novo. O paciente passou a apresentar forte dor abdominal em cólica, a qual vem associada a um quadro de colite “invasiva” (diarreia com muco e sangue). Qual a principal hipótese diagnóstica neste momento? Paciente internado com uso recente de ATB colite invasiva. Só pode ser uma COLITE PSEUDOMEMBRANOSA (superinfecção intestinal pelo *Clostridium difficile*). A forma mais simples e prática de se confirmar este diagnóstico consiste em um exame específico de fezes: pesquisa fecal de toxina de *C. difficile* pelo método ELISA.



22 COMENTÁRIO Sabemos que a ocorrência da síndrome carcinoide está relacionada à presença de metástases hepáticas de um tumor carcinoide. Quando o tumor está restrito ao tubo digestivo, a serotonina liberada no leito mesentérico é prontamente metabolizada pelo fígado e não atinge a circulação sistêmica, o que não acontece quando a serotonina é liberada diretamente

na circulação sistêmica pelas metástases localizadas no parênquima (secreção de serotonina nas veias hepáticas e veia cava inferior). A chance de metastatização hepática é maior para os tumores carcinoides oriundos do intestino médio (que é justamente a localização mais comum dessa neoplasia), principalmente os localizados no íleo, ao contrário dos localizados no apêndice. Resposta: letra D.



23 COMENTÁRIO Os principais antimicrobianos associados à CPM são a *clindamicina* (2% dos usuários) e a *ampicilina* (0,3% dos usuários) - A ERRADA. As placas típicas da CPM são brancas ou amareladas, e descontínuas ao longo da mucosa colônica - C ERRADA. Diarreias diretamente causadas pela ação de toxinas secretadas por patógenos intestinais, como é o caso da CPM, classifica-

mente constituem uma contraindicação ao uso de drogas antidiarreicas como o loperamida - E ERRADA. A CPM pode se instalar até 6 semanas após o término da antibioticoterapia implicada em sua gênese - D ERRADA. Sabemos que o diagnóstico, na prática, pode ser firmado através da identificação de toxinas do *C. difficile*, pelo método ELISA, nas fezes de pacientes suspeitos. Resposta certa: B.



24 COMENTÁRIO Nos dias de hoje, diante da suspeita de tumor carcinóide e sua respectiva síndrome carcinóide (ex.: diarreia crônica + *flushing* facial), o mais correto é realizar um *screening* bioquímico fundamentado na pesquisa de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) na urina de 24h. A dosagem de serotonina (5-HT) no sangue não é universalmente aceita, dada sua baixa sensibilidade e especificidade para a detecção da síndrome carcinóide. Se o *screening* for positivo, o próximo passo consiste em localizar o tumor com exames de imagem. O método ideal é a *cintilografia de receptores de somatostatina*, que é feita através da administração de um análogo da somatostatina (*octreotida*) radioativamente marcado. A TC de abdome com contraste também pode ser útil, até

porque, na maioria das vezes, os tumores carcinóides do tubo digestivo só produzem a síndrome carcinóide na vigência de metástases hepáticas (quer dizer, pela TC pode-se constatar a existência de implantes secundários em fígado). A “enteróclise” (trânsito de delgado, exame antigo e pouco utilizado nos dias de hoje) fica como opção defasada, mas possível. Vale lembrar que os tumores carcinóides de apêndice raramente causam síndrome carcinóide, e o tipo de tratamento cirúrgico varia em função do tamanho da lesão e sua localização (> 2 cm, base ou meso apendicular = hemicolectomia direita). Ora, como deu pra perceber, não há aqui nenhuma alternativa, vamos dizer, “perfeita” de acordo com as recomendações atuais. No entanto, a única passível de ser marcada é a letra D.



25 COMENTÁRIO Pelo quadro descrito, a hipótese mais provável é a de diarreia associada ao *Clostridium difficile*. Apesar de ser mais comum durante o período de administração dos antibióticos, a diarreia pode aparecer bem depois, em uma janela de tempo que parece ir até 10 semanas após o uso da medicação. Só o fato de a

paciente ser diabética não é suficiente para justificar o supercrescimento bacteriano, que seria o principal diagnóstico diferencial pelos dados apresentados. Além do mais, o enunciado não faz nenhuma menção à síndrome disabsortiva, o que ajuda a afastar esta hipótese diagnóstica. Assim, o gabarito CORRETO é a letra D.



26 COMENTÁRIO Temos um jovem com quadro diarreico a esclarecer. Bom, se lermos com atenção o enunciado vamos perceber que ele utilizou amoxicilina. Qual a relação que devemos fazer entre o uso do antimicrobiano e a diarreia? O primeiro diagnóstico que deve vir à mente é a infecção por *C. difficile*, levando à Colite Pseudomembranosa (CPM). Reparem que o número de evacuações é de uma diarreia baixa (na colite, a frequência pode chegar a 20 ou mais vezes ao dia). O clássico na CPM é a presença de muco e sangue, contudo, uma diarreia com características aquosas também pode ser encontrada. Febre está presente numa pequena parcela dos casos. Embora tenha sensibilidade de apenas 50%, a retossigmoidoscopia, quando identifica as pseudomembranas, sela

o diagnóstico; este é realizado com maior sensibilidade pela pesquisa de toxinas do micro-organismo nas fezes e pela coprocultura. A CPM é a principal causa de diarreia adquirida em ambiente hospitalar vitimando, sobretudo, idosos – opção (A) CORRETA. Devemos lembrar que a bactéria é um bacilo anaeróbio Gram-positivo – opção (D) INCORRETA. A diarreia osmótica não se caracteriza por leucócitos nas fezes – opção (E) INCORRETA. A etiologia do quadro é bacteriana e deve ser tratada com vancomicina oral (tem que quebrar a ampola e engolir - já que no Brasil não dispomos de apresentação oral) ou metronidazol – opção (B) INCORRETA. Já vimos que a retossigmoidoscopia pode nos fornecer o diagnóstico – opção (C) INCORRETA.



27 COMENTÁRIO Temos aqui um paciente idoso (> 65 anos) que, após ter feito uso de antimicrobianos em duas ocasiões sucessivas para tratar um quadro de sinusite, evoluiu com uma diarreia que neste momento já deve ser classificada como “persistente”, isto é, com duração entre 2-4 semanas. As evacuações chegam a acontecer até 8 vezes ao dia e se acompanham de dor em flanco esquerdo: um padrão condizente com diarreia “baixa”, provavelmente uma colite. Exames laboratoriais e de pesquisa microbiológica inicial não revelam um diagnóstico específico, porém, sua colonoscopia nos mostra o aspecto clássico da *Colite Pseudomembranosa* (CPM): existe colite macroscópica (mucosa hiperemiada e exsudativa) e formação de “pseudomembranas” amareladas (que no anatomopatológico se manifestam como tampões mucosos fibrinos leucocitários)! Sabemos que

os idosos são um grupo especialmente suscetível ao desenvolvimento de CPM, e que o principal deflagrador dessa doença é o uso recente de antimicrobianos, em particular a clindamicina (2% dos pacientes) que às vezes é empregada no tratamento “de resgate” das sinusites bacterianas refratárias. Ora, com estes dados o diagnóstico de CPM já pode ser estabelecido, mas podemos mesmo assim solicitar a pesquisa de toxina do *C. difficile* nas fezes, para corroborar nossa hipótese. Vamos relembrar os critérios que definem “CPM grave”? (1) leucocitose > 20.000/ml; (2) injúria renal aguda associada; (3) dor abdominal intensa e/ou mais do que 10 evacuações/dia. Logo, trata-se de um caso “não grave” de CPM, situação que tem como tratamento de primeira escolha o METRONIDAZOL ORAL (500 mg de 8/8h por 10-14 dias). Resposta certa: C.



28 COMENTÁRIO Diante de uma paciente jovem, com diarreia e dor em fossa ilíaca direita, cuja colonoscopia mostra lesões ulceradas em íleo e cólon descendente e que a microscopia revela a presença de granulomas não caseosos, temos que pensar obrigatoriamente em doença de Crohn. E por que não retocolite ulcerativa? A colite ulcerativa é uma doença que compromete apenas o cólon (podendo, em alguns casos, se estender pelo íleo terminal, o que é chamado de ileíte retrógrada) e se inicia no reto, propagando-se contiguamente pelo cólon em direção proximal. Além disso, a microscopia costuma revelar a chamada “criptite”. E não poderia ser tuberculose intestinal? Não, já que esta doença, além de comprometer basicamente a região ileocecal (por conta da relativa estase e do abundante tecido linfoide na região), é caracterizada microscopicamente pela presença de

granulomas caseosos. Na tuberculose intestinal, a região ileocecal é o sítio de maior comprometimento. As manifestações sistêmicas associadas são palidez, perda ponderal, sudorese noturna e febre. Dor abdominal é o principal achado no exame físico. A complicação mais frequente é a obstrução intestinal. O diagnóstico pré-operatório é muito difícil, sendo a certeza dada pelo exame histopatológico ou cultura para micobactéria. O tratamento cirúrgico está indicado no caso de complicações (raro). A amebíase na maioria dos casos é assintomática, sendo controlada pelo sistema imune. Quando provoca sintomas, é por invasão do intestino grosso, levando à diarreia invasiva (sanguinolenta com muco), com dor abdominal associada e sintomas sistêmicos como febre alta oscilante, tremores e sudorese. No exame colonoscópico podem ser vistas úlceras colônicas. Assim, alternativa D CORRETA.



29 COMENTÁRIO Um grupo de indivíduos apresentou dois quadros gastrointestinais agudos distintos - o primeiro teve um quadro com incubação bastante curta, enquanto o segundo apresentou um período de incubação mais prolongado e com o desenvolvimento de disenteria (diarreia invasiva, isto é, presença de sangue/muco/pus nas fezes). Este período de incubação de apenas poucas horas pode ocorrer quando há ingestão de toxinas pré-formadas por micro-organismos que inicialmente contaminaram o alimento (os quais, inclusive, podem já estar mortos quando a pessoa ingere a comida). Isto é nada menos que clássico com o *Staphylococcus aureus* (o período de incubação costuma ser de uma a seis horas), que causa uma doença de início súbito, com diarreia intensa e vômitos - a chamada “intoxicação alimentar”.

A infecção por *Salmonella* ou *Shigella* costuma ter um período de incubação de no mínimo 24 horas (excluímos as opções C, D e E). Existem diversos agentes que poderiam levar a um quadro de disenteria, como o apresentado pelo segundo grupo. Porém, dentre as alternativas listadas pela banca, encontramos apenas a *Salmonella* (indicada na letra A). Mas essa não foi a resposta da banca... A banca indicou como resposta correta a letra B, afirmando que a *E. coli* enterotoxigênica teria causado o quadro do segundo grupo, mas este agente causa apenas diarreia aquosa, pela liberação de enterotoxinas. Assim, ainda que a resposta da banca tenha sido a letra B, acreditamos que a melhor resposta seja a letra A (curiosamente, a mesma questão já havia aparecido em outro concurso e trazia a letra A como gabarito!).



30 COMENTÁRIO Temos uma paciente de 35 anos com história de diarreia crônica com características inflamatórias (sangue positivo nas fezes), dor abdominal e perda de peso. Apesar de ser importante excluir outros diagnósticos diferenciais — como tuberculose intestinal, gastroenterite eosinofílica, intolerância alimentar, doença celíaca, colite medicamentosa e neoplasias — o quadro é bastante sugestivo de doença inflamatória intestinal e essa deverá ser nossa primeira hipótese diagnóstica. A investigação começa pela solicitação de exames laboratoriais básicos, que podem evidenciar marcadores de inflamação sistêmica e atividade de doença — aumento do VHS, PCR, leucocitose, anemia e hipoalbuminemia. Marcadores sorológicos como o p-ANCA e ASCA também nos ajudariam no caso. A questão cita a negatividade dos anticorpos antiendomísio e a não melhora do quadro com a retirada dos derivados de leite, reduzindo a probabilidade de doença celíaca e intolerância à lactose, respectivamente (letras A e D INCORRETAS). Ficamos então entre a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). Para diferenciar entre as duas doenças inflamatórias intestinais, devemos nos atentar para o aspecto e localização das lesões observadas na colonoscopia.

A paciente apresenta acometimento **descontínuo** do trato gastrointestinal, isto é, lesão em dois locais separados — íleo terminal e reto — intercalados por mucosa sadia. Esse acometimento descontínuo fala a favor da DC, que pode acometer qualquer região do sistema digestivo, da boca ao ânus. Vamos lembrar que na RCU a doença inicia-se no reto e depois se propaga em direção proximal de modo CONTÍNUO, sendo, no entanto, restrita ao colorreto. Na RCU, o íleo terminal pode apresentar algumas alterações leves perceptíveis, denominadas de ileíte de refluxo. No entanto, a paciente apresenta verdadeiras **úlceras serpigiosas** no íleo terminal, um padrão de acometimento que é típico da doença de Crohn (doença transmural — acomete toda a espessura da parede intestinal) e nos permite praticamente afastar o diagnóstico de RCU (doença superficial — acomete apenas a mucosa). Apesar de a biópsia intestinal poder nos auxiliar no diagnóstico, na questão temos apenas uma inflamação inespecífica do íleo terminal e do reto, que de forma nenhuma afasta nossa principal hipótese diagnóstica. Vale lembrar que na DC pode haver a presença de úlceras aftoides e granulomas não caseosos à microscopia, mas essas estão presentes apenas em 30% dos casos. Resposta correta: B.



31 COMENTÁRIO As diarreias secretórias são aquelas cujo distúrbio se dá no transporte hidroeletrolítico pela mucosa intestinal, havendo um aumento da secreção de íons e água para o lúmen intestinal (mais comum) ou inibição da absorção, desencadeado normalmente por droga ou toxina. Como características principais, elas não melhoram com o jejum (e por isso perduram à noite), são de grande volume (> 1 L/dia) e apresentam um *GAP* osmolar baixo (diferenciando-a da diarreia osmótica). Como exemplos principais, temos: ingesta crônica de álcool, bactérias produtoras de toxinas (cólera, *E. coli* enterotoxi-

gênica, salmonelose), diarreia dos ácidos biliares, tumores (VIPoma, síndrome carcinoide). Analisando as opções, podemos dizer que na giardíase temos classicamente um “atapetamento” da mucosa do delgado, bem como uma agressão à mucosa, gerando disabsorção e esteatorreia (B errada). Na diarreia actínica, o mecanismo de base é essencialmente inflamatório, como sequela da radiação (C errada). Por último, o supercrescimento bacteriano é causa clássica de disabsorção e esteatorreia (D errada) e o uso de laxativos à base de magnésio, de diarreia osmótica (E errada). Assim, ficaremos obrigatoriamente com a letra A.



32 COMENTÁRIO Estamos avaliando um paciente com anemia ferropriva sem resposta à reposição de ferro oral. Nessa situação, devemos pensar imediatamente em alguma síndrome disabsortiva, dentre as quais merece destaque a doença celíaca, que ocorre por uma reação imunomediada ao glúten (tipo de proteína encontrada em cereais como trigo, centeio e cevada), capaz de levar à lesão intestinal, especialmente de delgado, má absorção e esteatorreia. A hipótese de doença celíaca fica ainda mais clara neste caso quando observamos a presença de uma dermatite que se localiza preferencialmente nas faces extensoras dos membros e tronco, cuja

descrição é bastante compatível com o diagnóstico de *dermatite herpetiforme*. Vale lembrar que esta se inicia como pequenas máculas eritematosas e que evoluem para pústulas e vesículas coalescentes (por isso o nome *herpetiforme* - “semelhante ao herpes”). As lesões são pruriginosas e localizam-se preferencialmente na face extensora dos membros e no tronco. Além disso, a pesquisa de anticorpos antitransglutaminase é positiva, o que nos ajuda a fechar o diagnóstico. O tratamento neste caso é feito com dieta livre de glúten (para a doença celíaca) e dapsona (esta última para a dermatite) - opção D: CORRETA.



33 COMENTÁRIO As fístulas podem aparecer por complicações cirúrgicas (mais comuns, cerca de 80-85%) ou de maneira espontânea. A causa mais frequente de fístula intestinal *espontânea* é a **doença de Crohn**, considerando que cerca de 40% dos pacientes que possuem Crohn desen-

volem fístulas em algum momento da vida. Já a incidência de fístula em pacientes como complicação da diverticulite é muito menor, cerca de 1 a 12%. Fístulas como complicação de radioterapia podem ocorrer semanas ou anos depois do tratamento, cerca de 5 a 10% dos pacientes. Resposta: C.



34 COMENTÁRIO A doença de Whipple é uma doença infecciosa causada por um bacilo Gram-positivo denominado *Tropheryma whipplei*. A presença de esteatorreia associada a manifestações sistêmicas como artrite, mioarritmia oculomastigatória e oculofacialesquelética, endocardite, demência, entre outras, configura o quadro clínico da doença.

A presença, na biópsia de delgado, de macrófagos PAS-positivos contendo pequenos bacilos é o grande marco diagnóstico. O tratamento é realizado nas primeiras duas semanas com ceftriaxona ou meropenem intravenosos, seguido de terapia de manutenção com sulfametoxazol + trimetoprima da segunda semana até o final de 1 ano. Resposta: letra E.



35 COMENTÁRIO Temos o caso de uma paciente jovem, com quadro de dor abdominal em cólica, perda ponderal, e história de apendicectomia prévia. No exame físico temos massa palpável em fossa ilíaca direita. O exame radiológico contrastado mostra área de estenose parcial em íleo terminal, que não causa obstrução, determinada prova-

velmente por espessamento do íleo terminal. Tendo em vista a idade da paciente e o local do acometimento (íleo terminal), o diagnóstico mais provável é de doença de Crohn. O diagnóstico diferencial mais difícil é com a neoplasia intestinal. Devemos levar em conta a idade da paciente e a clínica de dor abdominal crônica. Logo, gabarito: letra C.



36 COMENTÁRIO A doença celíaca é uma condição que afeta o intestino delgado, causando má absorção intestinal. O quadro aqui é de “colite”, isto é, os sinais e sintomas apontam para a existência de inflamação no colorreto (A ERRADA). A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal que pode afetar qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus. Ela até pode comprometer o cólon difusamente, porém, o mais clássico é que o comprometimento seja “salteado”, isto é, o exame endoscópico revela áreas de mucosa doente intercaladas com áreas de mucosa sã (B ERRADA). A colite pseudomembranosa é uma superinfecção intestinal pelo *Clostridium difficile*, que aparece, em geral, em pacientes que fizeram uso recente de antimicrobianos. Ela até pode aparecer fora desse contexto, porém isso (além de raro) tipicamente acontece com idosos debilitados. O fato é que nenhum desses fatores de risco está presente no caso em tela, logo, a probabilidade pré-teste

de CPM é ínfima (C ERRADA). Ora, o que temos aqui, na realidade, é um quadro CLÁSSICO de **Retocolite Ulcerativa** (RCU). Paciente jovem, com diarreia crônica (> 4 semanas) e sanguinolenta (o sangue nas fezes está presente em virtualmente 100% das RCU, sendo menos comum na DC), apresentando na colonoscopia uma colite difusa (sem áreas de mucosa sã intercalada) marcada por grande comprometimento inflamatório superficial (granularidade, erosões, hemorragia). Na biópsia da RCU é clássica a descrição de um infiltrado neutrofílico e formação de microabscessos glandulares. Na biópsia da DC, por outro lado, um achado essencialmente patognomônico é a presença de granulomas não caseosos (presentes, no entanto, em somente cerca de 30% dos pacientes). Vale lembrar ainda que na “colite de Crohn” é comum que o reto seja *poupado* (algo que simplesmente não acontece na RCU, condição que SEMPRE afeta primeiro o reto). Resposta certa: D.



37 COMENTÁRIO No tratamento medicamentoso da doença de Crohn, pacientes que apresentam falência primária à terapia de primeira linha (corticoide e imunomoduladores), ou que perdem a responsividade após controle inicial, ou

que desenvolvem efeitos intoleráveis a despeito de um bom controle clínico, possuem indicação de terapia biológica, cujas drogas de escolha são os **agentes anti-TNF-alfa**, como o *infiximabe*. É o caso do nosso amigo aqui. Resposta certa: C.



38 COMENTÁRIO A doença de Crohn pode apresentar 3 padrões principais: (1) doença inflamatória; (2) doença fistulizante; (3) doença estenosante. Esses padrões muitas vezes coexistem em um mesmo paciente. O padrão inflamatório é caracterizado por manifestações de diarreia “invasiva”, dor abdominal, perda de peso e febre. O padrão fistulizante é marcado por fístulas, sendo as mais comuns as fístulas perianais, enteroentéricas e enterocutâneas. Já o padrão estenosante ou fibroestenossante é marcado pela **presença de sintomas de suboclusão**

ou oclusão intestinal (dor e distensão abdominal, parada de eliminação de fezes, vômitos, náuseas). Isso ocorre pois o processo inflamatório transmural pode induzir a fibrose da parede intestinal e assim originar estenoses ou aderências das alças. Outros mecanismos para a obstrução podem ser atividade inflamatória exacerbada com espasmo da parede intestinal provocando estenose, uma área previamente estenosada em que houve impacção de alimentos não digeridos, ou brida intestinal em pacientes com cirurgias prévias. Resposta correta: A.



39 COMENTÁRIO O quadro de diarreia crônica (aumento do número de evacuações há mais de 4 semanas), associado a emagrecimento (IMC baixo), incapacidade de ganhar peso e anemia provavelmente ferropriva (hipocrômica e microcítica, com estigmas de carência alimentar ao exame físico, como *glossite atrófica* e *queilite angular*) sugere, logo de cara, o diagnóstico de *síndrome disabsortiva* por uma doença que acomete predominantemente o delgado proximal. E qual seria, estatisticamente, a principal hipótese diagnóstica, que não pode deixar de ser investigada neste caso? É claro que é a **doença celíaca**, uma condição de natureza autoimune caracterizada por atrofia e perda de função da mucosa intestinal proximal em consequência à intole-

rância ao glúten da dieta. Na doença celíaca o paciente sintetiza anticorpos contra um “hapteno” endógeno, isto é, um neoantígeno formado pela combinação de uma proteína presente na mucosa intestinal com fragmentos proteicos oriundos de um alimento, no caso, o glúten (que contém resíduos de *gliadina*, a grande responsável pela formação dos referidos haptenos). Enquanto houver consumo de glúten haverá dano imunomediado à mucosa, que sofre atrofia progressiva culminando em má absorção de múltiplos nutrientes (incluindo o ferro, que é naturalmente absorvido nas porções proximais do delgado). Logo, a hipótese diagnóstica etiológica é: doença celíaca. Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.



40 COMENTÁRIO O *Staphylococcus aureus* contamina determinados alimentos, produzindo uma toxina termoestável (o cozimento do alimento não impede a intoxicação), estando associado à intoxicação alimentar, a partir de comidas manu-

seadas e expostas à temperatura ambiente. Os sintomas, classicamente, se iniciam poucas horas após a ingestão alimentar, sendo o quadro caracterizado por vômitos, dor abdominal e diarreia, com uma evolução autolimitada. Alternativa C correta.



41 COMENTÁRIO Todas as situações listadas podem ocorrer na síndrome disabsortiva. As vitaminas A, D, E e K são lipossolúveis e, portanto, têm sua absorção comprometida quando existe esteatorreia (pois o excesso de gordura perdido nas fezes “quela” as referidas vitaminas). Isto leva à cegueira noturna (hipovitaminose A), osteomalácia (hipovitaminose D) e fenômenos hemorrágicos (hipovitaminose K). A vitamina D também é importante

na conjugação de sais biliares. A ausência da bilirrubina conjugada (direta) nas fezes pode levar ao supercrescimento bacteriano intestinal. A anemia pode ser causada por má absorção de ferro, vitamina E, ácido fólico e vitamina B12. A deficiência de tiamina (vit. B1) e vit. B12 pode causar neuropatia. A hipoalbuminemia é constante nas síndromes disabsortivas e é um importante preditor de desnutrição. Resposta: E.



42 COMENTÁRIO Para chegarmos ao diagnóstico mais provável para o caso, devemos ter atenção a alguns detalhes do enunciado, principalmente, presença de desnutrição e dor abdominal: localizam o distúrbio crônico apresentado pela paciente; características das fezes: diarreicas e com muco – ESPORADICAMENTE – com sangue. Com essas informações associadas ao hemograma alterado e ao VHS elevado, já devemos pensar na possibilidade de doença infla-

matória intestinal como principal hipótese, seguida por algum distúrbio infeccioso (como a enteropatia pelo HIV, por exemplo) secundariamente. O diagnóstico, nesse sentido, tem sua definição prática a partir da realização de biópsias intestinais, partindo da visão direta por colonoscopia. Esse procedimento permite diferenciar entre as principais hipóteses diagnósticas, apontando, provavelmente, na direção de uma doença inflamatória intestinal. Logo, resposta correta: letra B.



43 COMENTÁRIO No caso descrito, como a principal hipótese é a colite pseudomembranosa, a recomendação é o uso de metronidazol, 500 mg pela via oral, de 8/8h, por um período de 10 a 14 dias. Se a doença não responder ao uso do metronidazol ou houver evolução para colite compli-

cada (com quadro séptico), está indicado o tratamento com vancomicina pela via oral. Lembre-se de que no Brasil não dispomos da apresentação oral deste antibiótico - o jeito é improvisar: quebra-se a ampola de uso venoso e administra-se pela via oral. Assim, resposta CORRETA - letra A.



44 COMENTÁRIO Ao pensarmos em diarreia aguda, não há como não considerar as hipóteses de infecção intestinal e intoxicação alimentar. Mais de 90% das diarreias agudas são causadas por agentes infecciosos. Outras condições menos frequentes seriam o uso de medicações, a isquemia intestinal ou mesmo

a apresentação inicial de uma diarreia que se tornará crônica. Nesses casos, além da diarreia, geralmente temos vômitos, febre e dor abdominal. Os principais agentes etiológicos são os vírus, merecendo especial destaque os rotavírus. Dentre as bactérias, destacam-se as cepas da *E. coli*.



45 COMENTÁRIO Uma diarreia funcional não promove comprometimento orgânico importante, além de não ser esperada numa criança de 2 anos de idade (esse tipo de diarreia é um comemorativo típico dos transtornos psiquiátricos, que de um modo geral são incomuns em crianças pequenas). As doenças inflamatórias intestinais (DC e RCU) também não são esperadas em pessoas com menos de 15 anos, e de qualquer forma não há sinais e sintomas de diarreia INFLAMATÓRIA no caso em tela (o padrão de diarreia de grande volume, de odor fétido, com importante desnutrição, é mais sugestivo de mecanismo *disabsortivo*). Ora, a doença celíaca é uma das enteropatias mais comuns da humanidade, sendo que sua forma clássica (que é condizente com o quadro

descrito) é relativamente infrequente. De qualquer forma, está indicado pesquisar doença celíaca neste paciente, dada a tipicidade de seu quadro clínico. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de autoanticorpos característicos, como anti-TGT IgA e antiendomísio IgA, aliada à demonstração das alterações histopatológicas clássicas na mucosa do delgado proximal (atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas). A confirmação definitiva do diagnóstico é feita quando da observação de resposta terapêutica à exclusão do glúten da dieta. Vale lembrar que a doença celíaca pode se manifestar em qualquer idade, não sendo raro seu início na infância, principalmente quando o paciente começa a introduzir alimentos após desmame. Resposta certa: B.



46 COMENTÁRIO Em primeiro lugar, podemos afirmar que o paciente é portador de diarreia CRÔNICA, haja vista que a mesma está presente há mais de 4 semanas (diarreia persistente é aquela que dura entre 2 a 4 semanas, e diarreia aguda é aquela com menos de 2 semanas). Pois bem, ficamos então em dúvida entre as opções C e D. Ora, há nítida correlação entre a mudança no padrão alimentar (introdução de fórmula láctea e papas aos 4 meses) e o início do quadro. As duas principais hipóteses para explicar o que está acontecendo, por conseguinte, têm que estar diretamente relacionadas aos tipos de alimentos que estão sendo dados. Assim, vamos pensar em “alergia alimentar” (cujo tipo mais comum é a APLV - *Alergia à Proteína do Leite de Vaca*) e “doença celíaca” (enteropatia pelo glúten, lembrando que o glúten sempre vai estar presente nas

dietas que não forem especificamente montadas para excluí-lo). De fato, todas as alterações citadas pelo enunciado são igualmente condizentes com qualquer uma dessas hipóteses. Ambas causam: (1) diarreia crônica; (2) desnutrição; (3) má absorção intestinal por lesão na mucosa do delgado (esteatorreia, evidenciada pelo aumento do “esteatócrito” e redução da absorção de xilose no delgado); (4) anemia. A fibrose cística pode gerar quadros de má absorção intestinal secundária à insuficiência exócrina do pâncreas. Contudo, vale lembrar que neste caso existe esteatorreia com absorção intestinal de xilose PRESERVADA (a xilose não necessita de enzimas pancreáticas para ser absorvida, é preciso apenas que a mucosa do delgado se encontre íntegra - logo, uma absorção reduzida revela que existe doença na mucosa do delgado). Resposta certa: letra C.



47 COMENTÁRIO O uso de drogas que diminuem a motilidade intestinal - como os opioides - pode desencadear o temível MEGACÓLON TÓXICO em portadores de colopatias inflamatórias (como a RCU, mas também em outras condições de base como a doença de Crohn ou mesmo colites infecciosas, como a colite pseudo-membranosa). Os dados que orientam o diagnóstico desta complicação são a presença de distensão colônica significativa (> 6 cm) associada a sinais e sintomas de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (febre, taquicardia, leucocitose com desvio à esquerda, anemia) e suas complicações agudas (desidratação, hipotensão, alterações do sensório, distúrbio hidroeletrólíticos e acidobásicos). Assim, perante suspeita clínica, torna-se mandatória a realização de um método de imagem,

cujo intuito é demonstrar e quantificar a distensão colônica. Dada a sua praticidade, baixo custo e ampla disponibilidade, fora que se trata de exame satisfatoriamente sensível para o diagnóstico, o método de escolha segundo a literatura é o **RX simples de abdome**. A TC, evidentemente, também pode ser usada, e sem dúvida nos dá mais informações do que o RX, haja vista sua maior capacidade de delineamento da cavidade abdominal. Contudo, a TC só será preferencial ao RX nas seguintes situações: (1) suspeita de complicações do megacólon, como a perfuração, (2) portadores de imunodepressão - como a AIDS - em que múltiplas patologias abdominais podem estar presentes ao mesmo tempo. A banca deu como gabarito a letra B, mas ao nosso ver a resposta mais adequada seria a letra D.



48 COMENTÁRIO O tema agora são as doenças inflamatórias intestinais, com ênfase nas particularidades terapêuticas de cada uma delas. Analisando as opções, vamos lembrar inicialmente que os corticoides apresentam uma série de efeitos adversos (metabólicos, cardiovasculares, neurológicos etc) e não devem ser utilizados como drogas contínuas para a prevenção de recidivas da doença, mas para a remissão de formas moderadas a graves – opção B ERRADA. Nesse caso, as drogas que se prestam tanto para a manutenção como para a remissão (manutenção no caso da Retocolite Ulcerativa

- RCU) são os aminossalicilatos como a mesalazina – opção A CERTA. Quanto às demais terapias, podemos citar o *infliximabe*, anticorpo monoclonal contra TNF, que no passado era utilizado apenas para a doença de Crohn, mas que também encontra respaldo atualmente para a RCU – opção C ERRADA. Por último, descartaremos também a opção D, pois a abordagem inicial da proctite é feita com medicamentos tópicos (salicilatos e/ou corticoides). Os antibióticos ficam reservados para a DC fistulizante e perianal, bem como para o tratamento da bolsite, que é uma complicação pós-operatória da RCU. Resposta: letra A.



49 COMENTÁRIO Temos aqui uma paciente sabidamente portadora de retocolite ulcerativa que se apresenta criticamente enferma, com grave comprometimento multissistêmico, em decorrência de uma descompensação aguda de sua doença inflamatória intestinal. Os argumentos que embasam esta conclusão são: (1) ela está hemodinamicamente instável, com febre alta, leucocitose e desvio à esquerda, apresentando injúria renal aguda e acidose metabólica (“grave comprometimento multissistêmico”); (2) o foco clínico de seu problema se localiza no abdome, pois ela se queixa desde o início de dor abdominal e diarreia sanguinolenta, apresentando agora distensão abdominal à custa de uma dilatação do cólon transversal (“descompensação aguda de sua doença inflamatória intestinal”). No início do quadro a paciente referia sintomas de RCU em franca atividade, mas agora as queixas se tornaram muito exuberantes, o que sugere a ocorrência de uma clássica complicação da doença de base: o **megacólon tóxico**, definido como um quadro em que o cólon dilata (geralmente o transversal, que fica com diâmetro > 5-6 cm), acarretando risco de ruptura espontânea. No megacólon tóxico, mesmo antes da ruptura do cólon, o paciente experimenta grave comprometimento multissistêmico, em decorrência da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS).

Esta última é explicada pela grande *translocação bacteriana intestinal* que acontece nesta situação, pois a parede colônica intensamente inflamada apresenta uma importante “quebra de barreira”, sendo invadida por germes Gram-negativos presentes na microbiota intestinal. O que provavelmente desencadeou o atual quadro de megacólon tóxico dessa paciente? A atividade de doença em si é capaz de evoluir para megacólon tóxico quando extremamente intensa e fulminante, porém, O USO DE ANTIESPASMÓDICOS/ANTIDIARREICOS EM PORTADORES DE ENTEROPATIAS INFLAMATÓRIAS É UM CLÁSSICO FATOR DE RISCO! O caolin pectina (Kaomagma®) é uma droga que pertence a este grupo. Como tratar o megacólon tóxico? A terapia é projetada para reduzir o risco de perfuração e devolver o cólon para a atividade motora normal, o mais rapidamente possível. O paciente fica em dieta zero com cateter nasogástrico em sucção, ao mesmo tempo em que recebe reposição hidroeletrólítica intensiva e antibióticos de largo espectro (ex.: ampicilina + sulbactam, levofloxacina + metronidazol, cefazolina + metronidazol). Corticoides parenterais também são administrados. Caso o paciente não melhore em 24-48h ou apresente sinais de piora, é necessário realizar a colectomia (logo, a letra E não é a melhor opção aqui, pois parte direto para a cirurgia). Resposta certa: C.



50 COMENTÁRIO A retocolite ulcerativa aumenta o risco de câncer colorretal por conta do processo inflamatório crônico que acomete a mucosa do intestino grosso, o qual pode gerar displasia progressiva culminando em neoplasia após alguns anos. Quanto mais duradoura e,

principalmente, quanto mais EXTENSA for a doença, maior a chance de câncer. Entenda que na doença extensa (ex.: “pancolite”) existe muito mais mucosa sendo afetada, o que aumenta a chance de surgir, em algum local, o processo de transformação neoplásica. Resposta certa: C.



51 COMENTÁRIO Os carcinoides gástricos são epidemiologicamente classificados em 3 categorias. No tipo I (mais frequente) existe associação com gastrite atrófica e hipergastrinemia (esta última, fator etiológico para transformação neoplásica de células enterocromafins). Por esta razão, inclusive, seu tratamento inclui não apenas a ressecção do tumor, mas também a ressecção do antro

gástrico (antrectomia) que é onde estão localizadas as células G produtoras de gastrina. No tipo II existe associação com a síndrome de Zollinger-Ellison e com NEM-1 (Neoplasia Endócrina Múltipla tipo I). No tipo III (mais raro) não há associação causal com nenhuma condição específica, e esses são os carcinoides gástricos mais raros e de pior prognóstico. Resposta certa: C.



52 COMENTÁRIO O carcinoide do apêndice predomina em mulheres e acomete geralmente jovens, por volta da terceira ou quarta década de vida (opção A incorreta). Talvez isso seja um reflexo da maior probabilidade de realização de uma apendicectomia nesta faixa etária, já que esses tumores são geralmente assintomáticos, sendo detectados por acaso durante uma apendicectomia (C incorreta). A literatura diverge um pouco sobre qual seria o sítio mais frequente dos tumores carcinoides no trato gastrointestinal, se o íleo ou o apêndice, mas

de qualquer forma, o apêndice estaria em primeiro ou segundo lugar (B incorreta). Esses tumores carcinoides, quando medindo até 1 cm e localizados na ponta do apêndice, devem ser manejados apenas com apendicectomia. Já tumores maiores que 1-2 cm demandam sempre hemicolecotomia direita (independente da porção do apêndice acometida), assim como tumores na base do apêndice ou que apresentem invasão do meso apendicular, que também indicam hemicolecotomia direita. Resposta, portanto, opção D.



53 COMENTÁRIO As principais manifestações extraintestinais cutâneas das doenças inflamatórias intestinais são o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso. O **eritema nodoso** corresponde a nódulos vermelhos, quentes e dolorosos de 1 a 5 cm localizados preferencialmente nas faces anteriores das pernas, tornozelos, panturrilhas, coxas e braços. Em geral, aparece junto com a exacerbação da doença e pode se associar à artrite. O **pioderma gangrenoso** é mais comum na retocolite ulce-

rativa, podendo variar ou não com a atividade de doença intestinal. Surge nas faces dorsais dos pés e nas pernas, mas pode ocorrer no braço, tórax, estomas e até mesmo na face. Inicia-se como uma pústula que cresce concentricamente e invade a pele sadia. As bordas tornam-se violáceas com halo eritematoso, com tecido necrótico no centro, podendo atingir até 30 cm. Quanto à *dermatite herpetiforme*, é uma manifestação cutânea clássica da doença celíaca (letras A, B, C e E INCORRETAS). Resposta certa: D.



54 COMENTÁRIO Portadores de deficiência de lactase (intolerância à lactose) referem a ocorrência de manifestações clínicas bastante estereotipadas após ingestão de leite e derivados, logo, o diagnóstico clínico após anamnese dirigida possui elevada acurácia. Os sinais e sintomas comumente presentes são: plenitude pós-prandial, saciedade precoce, cólicas, distensão abdominal, diarreia, flatulência. Exames simples de fezes corroboram a impressão clínica (pH fecal < 5,5, *gap* osmolar fecal elevado), e o diagnóstico geralmente é confirmado, na prática atual, pelo teste de exalação de lactose marcada com H₂ (ou “teste do HIDROGÊNIO no ar expirado de lactose” - superior ao

teste de carbono marcado). Lembre-se de que a biópsia intestinal é NORMAL nessa doença, não sendo importante para confirmação. É claro que outros exames podem ser solicitados com o intuito de afastar outras possíveis entidades no diagnóstico diferencial, como coprocultura, parasitológico de fezes, entre outros. Um hemograma, vale lembrar, também é de bom tom, pois a existência de anemia sugere desnutrição pela diarreia crônica. Existem ainda outros métodos que serão mais ou menos utilizados conforme a prática de local e disponibilidade (ex.: pesquisa direta de açúcares nas fezes). Logo, como deu pra perceber, a única opção passível de ser marcada aqui é a letra C.



55 COMENTÁRIO Vamos analisar as assertivas sobre a investigação das diarreias crônicas em adultos: Afirmativa I CORRETA - A pancreatite crônica, na maioria dos casos associada ao abuso de etanol, provoca disfunção pancreática com maior frequência que outras causas, como fibrose cística, obstrução do ducto pancreático e, raramente, somatostatina. Quando mais de 90% da função secretora pancreática é perdida, ocorre insuficiência pancreática exócrina, que traz como consequência a má digestão intraluminal e esteatorreia. Em termos quantitativos, a esteatorreia é definida como um nível de gordura fecal superior à taxa normal de 7 g/dia; Afirmativa II CORRETA - Tem sido observada elevada prevalência de supercrescimento bacteriano em

pacientes com síndrome do intestino irritável, principalmente no subgrupo com predomínio de diarreia; Afirmativa III INCORRETA - Durante a realização da EDA, já podemos fortalecer a hipótese de doença celíaca quando visualizamos mucosa atrófica e redução do pregueamento mucoso com aspecto serrilhado. Porém, a biópsia de delgado é o exame padrão-ouro para o diagnóstico da doença e, assim, o aspecto macroscópico da mucosa à endoscopia não é suficiente para afastar o diagnóstico. Os achados histológicos compatíveis com doença celíaca são: atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas e infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria (> 40/100 enterócitos). Assim, somente as afirmativas I e II estão CORRETAS. Resposta: letra D.



56 COMENTÁRIO A maioria dos tumores carcinoides do apêndice tem < 1 cm de diâmetro e se localiza na “ponta” do órgão. Tais lesões são curadas em virtualmente 100% das vezes apenas com uma apendicectomia simples. Quando a lesão tem > 2 cm, ou quando ela se localiza na base do

apêndice e invade seu meso, independentemente de seu tamanho, recomenda-se realizar uma **hemicolecotomia direita**, uma vez que o comportamento biológico do tumor (chance de disseminação locorregional) é bem maior nestes casos. Logo, é o que devemos fazer aqui. Resposta certa: A.



57 COMENTÁRIO Aproveitamos esta questão para lembrar algumas particularidades sobre os quadros diarreicos importantes para a prova, classificando-os segundo o mecanismo fisiopatológico de base. Assim, podemos dizer que: 1 – causas secretoras: distúrbio no transporte hidroeletrolítico pela mucosa intestinal, havendo um aumento da secreção de íons e água para o lúmen intestinal (mais comum) ou inibição da absorção, desencadeado normalmente por droga ou toxina. Exemplos: ingestão crônica de álcool, bactérias produtoras de toxinas, diarreia dos ácidos biliares, etc. 2 – causas osmóticas: por acúmulo de solutos osmoticamente ativos não absorvíveis na luz intestinal. Exemplos: laxativos osmóticos (lactulose), intolerância à lactose etc. 3 – causas inflamatórias: devido a algum tipo de agressão à mucosa, tem-se a disabsorção por lesão e morte dos enterócitos, bem como a hipermotilidade, sendo caracterizadas pela presença de muco,

pus ou sangue nas fezes. Exemplos: doença inflamatória intestinal, colite actínica etc. 4 – causas esteatorreicas: distúrbio na absorção dos lipídios no intestino delgado. Exemplos: má absorção (doença celíaca, intestino curto, supercrescimento bacteriano) ou má digestão (insuficiência pancreática exócrina). 5 – dismotilidade: como o nome já indica, temos um trânsito intestinal rápido, em que não há tempo suficiente para o contato com a mucosa para uma absorção adequada, embora originalmente a absorção e a secreção intestinal estejam preservadas. Exemplos: fármacos procinéticos, síndrome do intestino irritável etc. Cabe lembrar que nem todas as condições podem ser classificadas apenas em um grupo, já que muitas acontecem por um mecanismo misto. Por exemplo, alguns autores também citam o mecanismo secretor para a doença celíaca. De qualquer forma, dentre as opções listadas, a que faz a melhor correlação é a letra A.



58 COMENTÁRIO Quando pensamos no tratamento cirúrgico das doenças inflamatórias intestinais, sabemos que na doença de Crohn devemos adotar a conduta mais conservadora possível, evitando a realização de cirurgias. Isso porque essa doença tem comportamento mais difuso e heterogêneo e com propensão à formação de fístulas internas e externas. No entanto, para a retocolite ulcerativa é diferente, já que a lesão é mais homogênea e uniforme, com acometimento limitado ao cólon e ao reto, podendo ser inclusive

curada pela cirurgia. As indicações clássicas de cirurgia na retocolite ulcerativa são: intratabilidade (refratariedade) clínica, displasia e risco elevado de neoplasia, megacólon tóxico e hemorragia colônica maciça. As fístulas não são próprias da RCU, mas de etiologias como a diverticulite e a própria doença de Crohn. Lembre-se de que o acometimento da parede intestinal na RCU é restrito à superfície mucosa, diferentemente da DC onde a lesão é “transmural” (daí a maior propensão à formação de fístulas). Melhor resposta: E.



59 COMENTÁRIO As diarreias secretórias têm como grande diferencial o fato de persistirem com o jejum prolongado. Nestes quadros, a secreção de água e eletrólitos pela mucosa intestinal está sendo diretamente estimulada por algum fator (toxina, hormônio, citocinas pró-inflamatórias) e a secreção INDEPENDENTE da presença de alimentos na luz do tubo digestivo. Isso é bem diferente da diarreia osmótica, em que o alimento presente no lúmen “puxa” a água por efeito da força osmótica e, por conseguinte, essas diarreias melhoram com o jejum prolongado (ex.: não aparecem durante a noite no período

de sono do paciente). Ora, entre as letras A e C vamos preferir a letra A: conceitualmente, uma diarreia puramente secretória não é inflamatória nem tampouco disabsortiva, logo, não se esperam leucócitos fecais aumentados ou esteatorreia. Grande exemplo deste quadro é a síndrome do VIPoma, em que um tumor de células neuroendócrinas secreta grandes quantidades de um hormônio que estimula a secreção de água e eletrólitos pelo intestino (VIP = Peptídeo Intestinal Vasoativo), sem que haja necessariamente inflamação da mucosa intestinal ou má absorção de gorduras ou outros nutrientes. Resposta certa: A.



60 COMENTÁRIO O quadro descrito é altamente sugestivo de doença celíaca: diarreia de padrão “alto” (grande volume, 4-6 evacuações ao dia), crônica (> 4 semanas), associada à desnutrição, anemia (hipo-micro) e sinais compatíveis com carência de ferro (glossite atrófica e queilite angular) — isto é, uma franca síndrome disabsortiva. Considerando tal hipótese, dois exames

úteis para o diagnóstico seriam a endoscopia digestiva alta, com biópsia do duodeno após a ampola de Vater (na qual esperamos o encontro de atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas), e a pesquisa de autoanticorpos como o antitransglutaminase tecidual (anti-TGT). Obs.: a banca não liberou o gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.



61 COMENTÁRIO O teste da *D-xilose* diferencia entre uma **DOENÇA DA MUCOSA INTESTINAL X INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA**. Ele é feito da seguinte forma: ministra-se 25 g de *D-xilose* pela via oral e mede-se a *D-xilose* urinária nas próximas 5h. Em um indivíduo normal, a *D-xilose* é absorvida pela mucosa de forma independente da ação do suco pancreático e, após a carga de 25 g, espera-se que no mínimo 5 g sejam encontrados na

urina após um período de 5h. Se a *D-xilose* urinária for > 5 g, a causa da má absorção intestinal deve ser uma insuficiência exócrina do pâncreas. Por outro lado, com uma mucosa intestinal primariamente doente, a *D-xilose* não consegue ser absorvida. Nesta situação, espera-se < 5 g de *D-xilose* na urina de 5h. Logo, como a pancreatite crônica é a principal causa de insuficiência exócrina do pâncreas, resposta certa: B.



62 COMENTÁRIO Bem, a afirmativa I faz uma descrição sucinta e correta do que vem a ser a *retocolite ulcerativa*, e NÃO a *doença de Crohn*. Já a afirmativa II faz o contrário: descreve características da DC, e não da RCU. A assertiva III é a única correta: em crianças, devemos considerar a possibilidade de DII na vigência de diarreia crônica + *deficit* de crescimento pômdero-estatural que não responde às medidas terapêuticas

habituais. A afirmativa IV está incorreta pelo seguinte: de acordo com o Nelson (referência para a prova de pediatria), tanto o atraso puberal quanto o *deficit* de crescimento costumam preceder as demais manifestações da doença de Crohn em 1-2 anos, o que tende a ser pelo menos 2x mais comum na doença de Crohn do que na RCU. Resposta certa: A (apenas a afirmativa III está correta).



63 COMENTÁRIO Sem dúvida, devemos tranquilizar a paciente, porém não vamos ficar de braços cruzados aguardando a consulta com o gastroenterologista - já que ela veio antes numa consulta de clínica, podemos adiantar os exames que o especialista vai pedir (A errada). Também não vamos pensar em intolerância à lactose se houver anemia ferropriva: na intolerância à lactose, o paciente cursa com distensão abdominal, flatulência e diarreia crônica, mas não síndrome disabsortiva de desnutrição grave com suas consequências hematológicas (C errada). Não há indicação de colono porque não há suspeita de câncer de cólon nem de qualquer outra patologia colorretal grave (ex.: poderíamos considerar colono se o quadro fosse marcado pela queixa de diarreia crônica) - D ERRADA. Não é correto orientar tratamento empírico dessas duas doenças crônicas sem ter certeza de sua real existência no paciente (E errada). Enfim, as queixas de distensão abdominal, flatulência e desconforto recorrente, com hábito intestinal variável em função do que a paciente come, são compatíveis com as hipóteses de *doença celíaca* e *deficiência de lactase*. Na doença celíaca, um amplo espectro de manifestações clínicas pode aparecer em decorrência da exposição da mucosa intestinal aos alimentos que contêm glúten, podendo

o paciente ser assintomático ou oligossintomático, ou mesmo apresentar franca síndrome disabsortiva. Na deficiência de lactase (intolerância à lactose), o consumo de alimentos que contêm este açúcar resulta em flatulência, distensão abdominal e diarreia, pois a lactose não é metabolizada na borda em escova dos enterócitos e acaba sobrando para as bactérias da microbiota intestinal que a metabolizam, gerando gases (flatulência e distensão) e substâncias irritativas que estimulam a secreção colônica (diarreia). Ambos os distúrbios são bastante prevalentes na população, logo, **TÊM QUE SER PESQUISADOS NESTA PACIENTE!** Assim, antes de bater o martelo para o diagnóstico de distúrbio funcional (o que seria outra possibilidade para explicar este caso, já que se trata de mulher jovem nitidamente “estressada”), precisamos descartar tais patologias orgânicas. Um hemograma sempre deve ser solicitado em pacientes com suspeita de doença celíaca, pois a anemia é uma importante manifestação que indica desnutrição. A dosagem de autoanticorpos como o anti-TGT IgA costuma ser o passo inicial na investigação específica de doença celíaca. O teste da lactose (um teste respiratório que avalia a exalação de gás hidrogênio) pode ser usado para detecção da deficiência de lactase. Logo, a melhor resposta aqui é a letra B.



64 COMENTÁRIO Bem, o que você esperaria deste comentário? O próprio enunciado já se encarregou de explicar tudo. Ele descreve um caso clínico altamente sugestivo de doença celíaca, cuja endoscopia digestiva alta demonstrou as alterações patognomônicas desta condição e, nos exames de sangue, além de complicações

como anemia ferropriva (má absorção de ferro nas porções iniciais do delgado), observam-se autoanticorpos anti-TGT (IgA) característicos da doença celíaca. O que podemos acrescentar é o seguinte: a pergunta mais adequada não seria “qual é a HIPÓTESE diagnóstica”, e sim, qual é o DIAGNÓSTICO CONFIRMADO. Resposta certa: D.



65 COMENTÁRIO Vejamos as assertivas: A- INCORRETA: o uso do ácido fólico está indicado somente para pacientes que utilizam a Sulfassalazina (SSZ), já que o uso desta medicação inibe a absorção e o metabolismo deste oligoelemento. B- INCORRETA: ambas as drogas não possuem formulação para uso endovenoso. C- INCORRETA: A SSZ é composta por sulfapiridina e ácido 5-Aminossalicílico (5-ASA) com pouca absorção no trato digestivo alto, sendo sua clivagem realizada por bactérias colônicas após alcançar o cólon direito, com liberação de dois fragmentos: o 5-ASA, responsável pela ação anti-inflamatória e sulfapiridina, que gera a maioria dos efeitos colaterais. D- INCORRETA: pelo exposto na asser-

tiva acima, fica claro que a sulfassalazina tem mais efeitos colaterais que a mesalazina. Efeitos colaterais têm sido encontrados em até 45% dos pacientes em uso de SSZ, em geral são dose dependentes e ocorrem, principalmente, em indivíduos com baixa capacidade de acetilação hepática do medicamento e incluem: hemólise, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, infertilidade masculina (em geral reversível após suspensão da SSZ), entre outros. A maioria dos intolerantes ou alérgicos à SSZ tolera bem o 5-ASA com apenas 10-20% dos pacientes mantendo os sintomas colaterais. E- CORRETA. O uso de enemas ou supositórios em pacientes com proctite isolada é opção válida com boa resposta e poucos efeitos colaterais. Resposta: E.



66 COMENTÁRIO Existem controvérsias na literatura médica quanto à principal localização do tumor carcinóide, se no apêndice vermiforme, no íleo ou no reto. Não obstante, TODOS os autores concordam com dois fatos: (1) a maioria dos carcinóides (> 2/3) aparecem no tubo digestivo, (2) o local mais associado ao surgimento da SÍNDROME CARCINOIDE é o íleo, uma vez que tumores carcinóides nessa topografia têm maior chance de enviar metástases hepáticas (lembre-se de que os carcinóides oriundos do tubo digestivo só vão produzir a síndrome carcinóide se a doença cursar com metástases hepáticas — nesta situação, as células do tumor secretam os mediadores bioativos diretamente na circulação sistêmica, sem o “filtro” do efeito de primeira passagem hepática que aconteceria se a secreção dos mediadores ocorresse apenas no território da veia porta). Pois bem, então a letra A está errada de qualquer forma, pois o enunciado fala em síndrome carcinóide, ou seja, o mais provável é que se trate de tumor ileal (com metástases hepáticas

associadas). A síndrome carcinóide aparece, no geral, em < 10% dos portadores de um tumor carcinóide, logo, é uma síndrome paraneoplásica infrequente, apesar de clássica (C ERRADA). O principal mediador bioativo produzido por esses tumores é a serotonina, cujo principal metabólito é o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA). No rastreamento bioquímico da síndrome carcinóide dosamos o 5-HIAA na urina de 24h, e não o nível sérico de serotonina. O primeiro reflete de forma mais confiável a produção diária de serotonina no corpo do paciente, haja vista que a serotoninemia costuma ser amplamente variável nestes doentes (baixa acurácia para identificar a síndrome). Enfim, tal como acontece na carcinogênese de QUALQUER NEOPLASIA, alterações genéticas promovem o descontrole da replicação e do crescimento das células neoplásicas, que no caso dos tumores carcinóides são células neuroendócrinas (enterocromafins = que se coram pelo cromato de potássio e estão presentes na parede do tubo digestivo). Resposta certa: B.



67 COMENTÁRIO Segundo as referências atuais, os dados de anamnese e exame físico são suficientes para caracterizar a síndrome do intestino irritável. Para tanto, o paciente deve preencher os critérios de Roma IV: dor abdominal recorrente durando pelo menos 1 dia por semana nos últimos 3 meses, associado a duas ou mais das seguintes características: 1) Relação com a evacuação; 2) Início associado à mudança na frequência das evacuações; 3) Início associado à mudança na forma (aparência) das fezes. Muitos médicos solicitam diversos exames antes de fechar o diagnóstico de SII. Entretanto, esta conduta não é unânime. Diversos autores afirmam que, caso um paciente preencha os critérios da síndrome sem apresentar sinais de alarme, os exames complementares não são

necessários. A questão aqui é que um quadro de evolução CRÔNICA tem muito mais chance de se tratar de SII do que de giardíase. Face ao exposto, como o quadro da paciente é bastante sugestivo de SII, não é obrigatório solicitar exames parasitológicos. O tratamento pode ser feito com drogas antiespasmódicas, antidiarreicas (loperamida, colestiramina), suplementos de fibras (*Psyllium*, metilcelulose, lactulose, hidróxido de magnésio), os moduladores da serotonina, como ondansetron e alosetron (a serotonina aumenta a sensibilidade visceral via receptor 5-HT₃), e drogas estimuladoras dos canais de cloreto nas células epiteliais, como a lubiprostona e linaclotida. Pacientes com sintomas graves/refratários podem se beneficiar de antidepressivos. Assim, resposta CORRETA: letra C.



68 COMENTÁRIO Paciente jovem, com diarreia crônica e dor abdominal, apresentando *eritema nodoso* nos membros inferiores, com TC de abdome/pelve contrastada revelando espessamento e hipercaptação de contraste na parede colorretal, até que se prove o contrário é um paciente com diagnóstico de *doença inflamatória intestinal idiopática*. Qual é o tipo de DII dessa paciente? A princípio, com os dados fornecidos por esta investigação francamente incompleta do caso (pois não foi feita imagem de todo o tubo digestivo nem análise endoscópica com biópsia), não há como diferenciar com segurança entre Crohn (que pega todo o tubo digestivo, da boca ao ânus) e retocolite ulcerativa (restrito ao cólon). Lembre-se que o eritema nodoso é uma complicação extraintestinal possível em ambos os diagnósticos, e a doença de Crohn muito raramente é restrita ao cólon. Não obstante, o enunciado dá uma dica importante: o padrão sorológico da paciente sugere doença de Crohn. ASCA positivo com ANCA negativo é um achado pouco sensível porém muito específico para doença de Crohn.

Já o contrário (ASCA negativo com ANCA positivo geralmente em um padrão de “p-ANCA” é altamente sugestivo de retocolite ulcerativa). Ora, afastamos, então, as letras A e C. A letra D pode ser facilmente afastada também, pois em todas as DII, com o passar do tempo, o risco de neoplasia colorretal aumenta de forma significativa (mais na RCU do que na DC). Enfim, considerando que provavelmente se trata de Crohn, temos que lembrar que o tratamento deve ser eminentemente clínico, com drogas imunossupressoras e imunobiológicos. A intervenção cirúrgica deve ser exceção à regra, pelo seguinte motivo: como a DC é uma condição crônica incurável, e como as lesões tendem a recidivar nos sítios cirurgicamente manipulados, devemos evitar ao máximo a ressecção intestinal, pois com o tempo existe o risco de síndrome do intestino curto, de tanto que o tubo digestivo do paciente acaba sendo ressecado. Todavia, evidentemente, na vigência de complicações emergenciais ameaçadoras à vida (ex.: obstrução intestinal, perfuração) temos que operar o paciente de emergência. Resposta certa: B.



69 COMENTÁRIO Vamos analisar as assertivas a respeito da doença inflamatória intestinal: - Os corticoides são essenciais para induzir remissão nas formas moderadas a graves de DII, podendo ser utilizados por via oral, como a prednisona (40–60 mg/dia), ou parenteral, como hidrocortisona ou metilprednisolona nos quadros mais graves. Eles não devem ser empregados no tratamento de manutenção, pois o risco x benefício não compensa, uma vez que existem alternativas mais eficazes com este intuito, e o número de efeitos colaterais com o corticoide

em longo prazo é muito grande (a opção A está correta, enquanto a D é incorreta, pois preconiza a droga como tratamento de manutenção). - A sulfassalazina é um clássico anti-inflamatório muito indicado para as DII. A mesalazina corresponde ao aminossalicilato sem sulfa. Opção B INCORRETA. - A retocolite ulcerativa só acomete reto e cólon, como seu próprio nome diz. Possui caráter ascendente, ou seja, inicia-se pelo reto para depois acometer o cólon de maneira retrógrada, mas não acomete o jejuno (porção do delgado). Opção C INCORRETA.



70 COMENTÁRIO Um quadro gastrointestinal caracterizado por desconforto abdominal crônico e constipação alternada com diarreia, num paciente jovem, avança a hipótese de *síndrome do intestino irritável*. O diagnóstico deste problema é estabelecido conforme os critérios de Roma IV, que foram atualizados em 2016: nos últimos três meses, pelo menos 1

dia por mês de episódios de dor abdominal recorrente associado a pelo menos duas das seguintes características - dor relacionada à evacuação, início associado à mudança na frequência das evacuações, início associado à mudança na forma ou aparência das fezes. Logo, dentre as opções de resposta, a única que se enquadra nos critérios de Roma IV é a letra A.



71 COMENTÁRIO Bem, ninguém tem dúvida que o quadro clínico descrito é sugestivo de *megacólon tóxico*, uma complicação extremamente grave considerada clássica da Retocolite Ulcerativa (RCU) mal controlada. Embora a RCU possa ser CURADA cirurgicamente, por meio de uma proctocolectomia total com reconstrução em bolsa ileal em “J”, tal procedimento é totalmente inviável (pelo elevado risco de complicações locais e sistêmicas) na vigência de

um quadro de franco megacólon tóxico! Neste momento, a cirurgia mais segura e eficaz (por ser mais simples e rápida) é a retirada de todo o cólon doente, com fechamento do coto retal e ileostomia terminal. Com o paciente estável, em um segundo momento, podemos considerar a reconstrução do trânsito intestinal (cirurgia de Hartmann em 2 tempos). O intuito agora não é tratar de forma definitiva a RCU, e sim salvar a vida do paciente. Resposta certa: D.



72 COMENTÁRIO Após o uso de um agente antimicrobiano, esta paciente evoluiu com diarreia e presença de placas amareladas na mucosa do retossigmoide, isto é, um quadro bastante sugestivo de *Colite Pseudomembranosa* (CPM), uma superinfecção pelo *Clostridium difficile*, que tem sua incidência aumentada em idosos internados no hospital. O diagnóstico, evidentemente, deverá ser confirmado através da pesquisa de toxina do *C. difficile* nas fezes. Pois bem, como tratar esta paciente? Atualmente o tratamento inicial é determinado em função da

estratificação clínica da gravidade do caso. Esta paciente, por exemplo, pode ser classificada como CPM “grave”, pois: (1) apresenta diarreia profusa (> 8-10 episódios/dia); (2) apresenta sinais de toxicidade sistêmica (ex.: febre); (3) apresenta leucitose > 15.000, com desvio à esquerda (> 5% bastões); (4) apresenta injúria renal aguda, provavelmente com um componente de hipovolemia secundário à diarreia profusa. O tratamento inicial de escolha para portadores de CPM “grave” consiste no uso de **vancomicina oral**. Resposta certa: A.



73 COMENTÁRIO Questões sobre as diferenças clínicas entre Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) e Doença de Crohn (DC) são as que mais caem nas provas a respeito deste assunto. Sendo assim, vejamos as alternativas: A INCORRETA: o sangramento macroscópico é mais comum na RCUI. B INCORRETA: as fístulas são caracterís-

ticas da DC. C INCORRETA: a obstrução intestinal ocorre mais na DC devido às estenoses cicatriciais da doença transmural. D CORRETA: a recidiva pós-cirurgia é muito mais comum na DC devido ao seu caráter salteado no tubo digestivo. E INCORRETA: o reto é o local mais acometido na RCUI, em todas as suas formas. Resposta: D.

Table 52-1 Comparisons Of Ulcerative Colitis And Crohn's Colitis

	ULCERATIVE COLITIS	CROHN'S COLITIS
Gross Appearance		
Thickened wall	0	4+
Thickened mesentery	0	3+
Serosal at fat wrapping	0	4+
Segmental disease	0	4+
Microscopic Appearance		
Transmural	0	4+
Lymphoid aggregates	0	4+
Granulomas	0	3+
Clinical Features		
Bleeding per rectum	3+	1+
Diarrhea	3+	3+
Obstructive symptoms	1+	3+
Anal or perianal disease	Rare	4+
Risk for cancer	2+	3+
Small bowel disease	0	4+
Colonoscopic Features		
Distribution	Continuous	Discontinuous
Rectal disease	4+	1+
Friability	4+	1+
Aphthous ulcers	0	4+
Deep longitudinal ulcers	0	4+
Cobblestoning	0	4+
Pseudopolyps	2+	2+
Operative Treatment		
Total proctocolectomy	Curative	Combined disease: colon + rectum
Segmental resection	Rare	Absence of anorectal disease
Ileal pouch	Preferred by most patients	Contraindicated
Complications		
Postoperative recurrence	0	4+
Fistulas	Rare	4+
Sclerosing cholangitis	1+	Rare
Cholelithiasis	0	2+
Nephrolithiasis	0	2+



74 COMENTÁRIO Os tumores carcinoides são tumores neuroendócrinos originados de células entrocromafins, e secretam várias substâncias como polipeptídios, amins (serotonina) e prostaglandinas. A *síndrome carcinoide* se manifesta quando estas substâncias, em especial a serotonina, não são metabolizadas pelo fígado e caem na circulação sanguínea.

A manifestação mais comum da síndrome carcinoide é o rubor, que em geral envolve face, pescoço e tórax. O rubor tem início súbito, e geralmente é associado à taquicardia, hipotensão e calor nas áreas acometidas. Outro sintoma importante da síndrome é a diarreia secretória, que em geral é profusa e pode estar associada à dor abdominal, náusea e vômito.



75 COMENTÁRIO A proctocolectomia total muitas vezes é realizada e, por ser um procedimento extenso e que modifica drasticamente a qualidade de vida do paciente, deve respeitar as suas indicações. Podemos realizar uma anastomose ileoanal com criação de bolsa ileal para evitarmos a necessidade de ileostomia. Gabarito: B.



76 COMENTÁRIO Todas as alternativas da questão sobre os tumores carcinoides do TGI encontram-se corretas, EXCETO a letra A, visto que uma minoria dos tumores carcinoides cursa com a síndrome carcinoide (ocorre em menos de 10% dos pacientes com tumores carcinoides), estando intimamente relacionada à presença de metástases hepáticas.



77 COMENTÁRIO A colite pseudomembranosa é uma superinfecção causada pelo *C. difficile* em pacientes que fizeram uso de antibióticos que erradicaram outros membros da microbiota colônica “abrindo caminho” para a proliferação exagerada do referido germe. Resposta certa: D.



78 COMENTÁRIO Boa questão sobre as doenças inflamatórias intestinais idiopáticas - Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI). Vamos às assertivas: - “A RCUI sempre acomete o reto, mas não causa doença perianal”. CORRETA. A RCUI sempre se inicia pelo RETO, possuindo caráter ASCENDENTE. Por outro lado, só a DC cursa com acometimento perianal; - “A DC frequentemente acomete o reto e causa doença perianal.” INCORRETA! Apesar de tipicamente causar doença perianal, de forma clássica a DC POUPA o reto, ao contrário da RCUI. Logo, esta assertiva foi erroneamente considerada verdadeira pela banca; - “A DC rara-

mente promove acometimento transmural.” INCORRETA! A característica da lesão da DC é o acometimento transmural, tanto que podem ocorrer fístulas e perfurações. Quem não causa acometimento transmural é a RCUI; - “A RCUI frequentemente promove acometimento transmural.” INCORRETA! Por outro lado, a RCUI não causa doença transmural; - “Na RCUI não ocorrem úlceras aftosas na mucosa do trato digestivo.” CORRETA. A doença que cursa com úlceras aftosas é a DC, não a RCUI. Como deu para perceber, não há uma opção de resposta que corresponda à realidade. Questão que merecia ter sido anulada pela banca (o gabarito oficial foi a letra B).

**01 QUESTÃO****GABARITO UNIFESP:** *Colite pseudomembranosa.*

79 COMENTÁRIO Em pacientes que estão ou estiveram recentemente em uso de antibioticoterapia de amplo espectro (particularmente quando múltiplas drogas antimicrobianas são sequencialmente utilizadas), o surgimento de um quadro de diarreia deve sempre aventar a hipótese de **colite pseudomembranosa**, uma superinfecção intestinal causada pela bactéria *Clostridium difficile*. O *C. difficile* secreta uma poderosa enterotoxina responsável pela diarreia, cursando, em quadros de infecção mais grave, com a formação das típicas “pseudo-

membranas” na mucosa do cólon. As toxinas do *C. difficile* podem ser detectadas nas fezes por métodos imunoenzimáticos (ex.: ELISA) e as pseudomembranas podem ser diretamente visualizadas em exames endoscópicos como a retossigmoidoscopia. Os casos “leves” são tratados com metronidazol oral 500 mg de 8/8h por 10-14 dias, e os casos “graves” recebem vancomicina 125 mg oral de 6/6h por 10-14 dias. Nos casos “fulminantes” utilizamos o metronidazol pela via IV 500 mg IV 8/8h + vancomicina 500 mg (VO ou pelo cateter nasointestinal) 6/6h.



80 COMENTÁRIO No *supercrescimento bacteriano* (nome correto da entidade a que o enunciado está se referindo), os níveis séricos de ácido fólico aumentam devido à produção desta substância pelas bactérias intestinais. Já os níveis séricos de B12 diminuem, pois os mesmos

micro-organismos desconjugam a B12 do fator intrínseco, o que bloqueia sua absorção intestinal. Assim, o eventual surgimento de anemia megaloblástica nesses doentes é melhor explicado por este último fenômeno, a despeito da ocorrência de *hiperfolatemia*. Resposta certa: E.



81 COMENTÁRIO Quando falamos de terapia biológica na Doença Inflamatória Intestinal (DII) estamos falando dos anticorpos monoclonais anti TNF-alfa, sendo as duas drogas mais utilizadas o **infiximabe** e o **adalimumabe**. Apesar de serem drogas muito eficazes no tratamento tanto da doença de Crohn como da retocolite ulcerativa, elas causam graus profundos de imunossupressão, visto que o TNF-alfa é um componente importante da resposta imunológica normal. Assim, os pacientes ficam com risco aumentado de infecções bacterianas (especialmente pneu-

monias), herpes-zóster e, muito importante, tuberculose, entre outras infecções oportunistas. O rastreio para tuberculose latente é mandatório antes do início do tratamento. Existe também uma possível associação entre esses agentes e risco aumentado de neoplasias (principalmente linfomas e leucemias). O uso dos anti-TNF-alfa também está associado à neutropenia, doenças desmielinizantes (ex.: esclerose múltipla), insuficiência cardíaca e psoríase. Assim, a única alternativa que traz os dois principais riscos da terapia biológica na DII (tuberculose e linfoma) é a letra A.



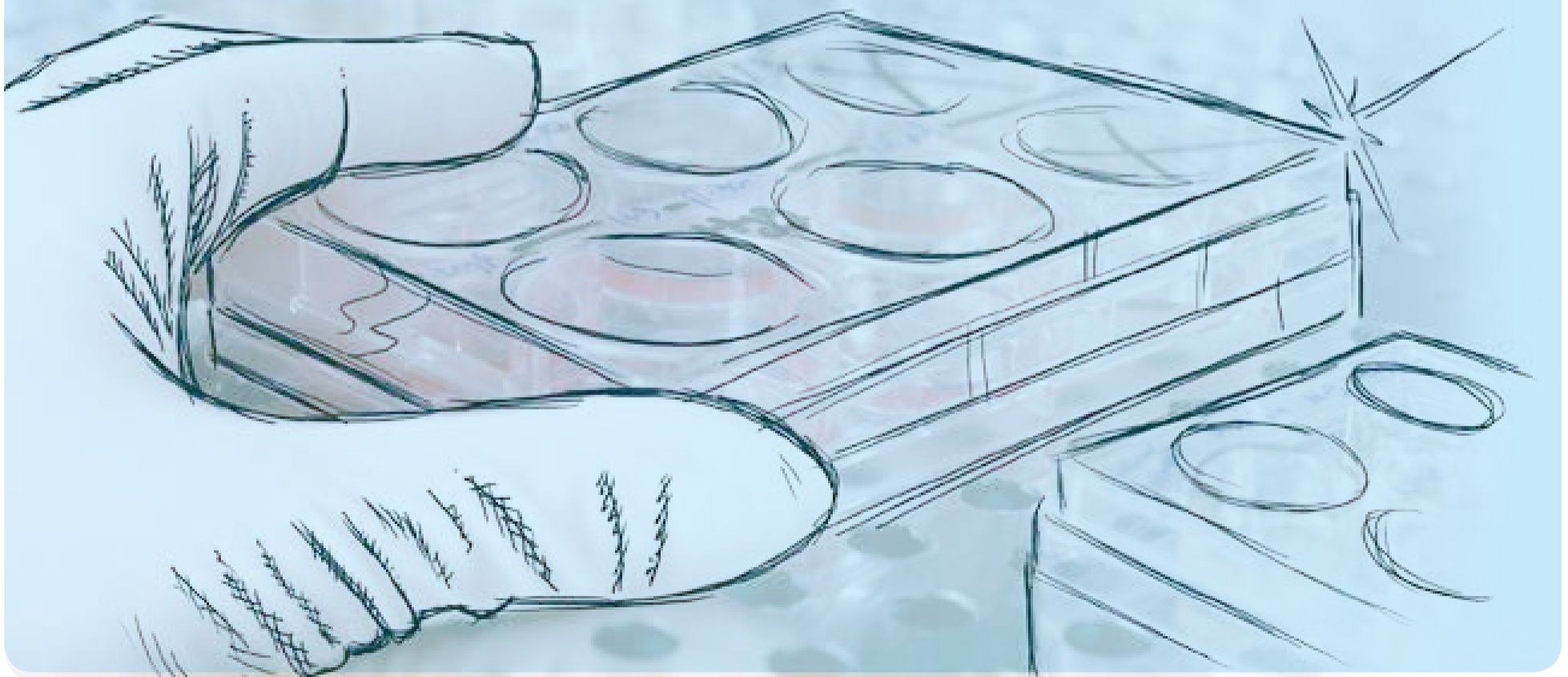
82 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos sugerem a presença do transtorno gastrointestinal “funcional” mais comum do mundo: a *Síndrome do Intestino Irritável* (SII). Perceba que se trata de mulher jovem com queixa crônica de episódios recorrentes de dor abdominal associada a alterações do hábito intestinal (alternando diarreia com constipação) tendo a clássica peculiaridade de “melhorar após evacuação”, num contexto onde a presença de alguma

doença orgânica é pouco provável (exames normais). Faz parte do conjunto de medidas terapêuticas preconizadas para a SII a adoção de uma dieta pobre em alimentos potencialmente “flatogênicos” (como os açúcares fermentáveis), além de restrição de gorduras (que exercem efeito de lentificação do trânsito gastrointestinal, podendo gerar aumento de pressão no tubo digestivo e piora da sintomatologia secundária à hipersensibilidade visceral). Afirmativa CORRETA.



83 COMENTÁRIO A doença de Crohn pode acometer qualquer segmento do TGI, desde a boca até o ânus. Mas os locais mais acometidos são o íleo distal e o cólon ascendente. Mais precisamente o íleo. Logo, gabarito: letra B.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatiroidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratiroidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatiroidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatiroidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarreias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35-45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: <1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rhabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas das frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsis; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meningiana, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercoobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxitubirato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognomônico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hiper cortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicérides > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA ≥ 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) ≥ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME

FAIXA NORMAL

COMENTÁRIOS

Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa