

ASTM CODENT GAEDOW 29(1):1-36 ISSN 0101-7772

# GED

Gastroenterologia  
Endoscopia Digestiva

Volume 29 - Número 1 - Janeiro / Março, 2010

Órgão oficial da





**Remicade**<sup>®</sup>  
infiximabe

*Remodelando o futuro*

**DOENÇA DE CROHN**  
**DOENÇA DE CROHN PEDIÁTRICA**

**Único biológico aprovado também para:**  
**RETOCOLITE ULCERATIVA**<sup>1,2,3,4</sup>

**Remicade<sup>®</sup> promove:**

- ⊗ **Completa cicatrização da mucosa**<sup>4,5,6,7</sup>
- ⊗ **Rápida eficácia e remissão sustentada**<sup>4,8,9,10</sup>
- ⊗ **Reduções a longo prazo de internações e cirurgias**<sup>11</sup>

**Referências bibliográficas:** 1. Langholz E et al. Gastroenterology 1994; 107:3-11. 2. Stange EF et al. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) J Crohn's & Colitis 2008; 2:1-23. 3. Travis SPL et al. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) J Crohn's & Colitis 2008; 2:24-62. 4. Rutgeerts P et al. N Engl J Med 2005; 358: 2462-2476. 5. Colombel JF et al. Ecco 2009 Abstract. 6. Sandborn WJ et al. Am J Gastroenterol 2005; 100:S287-S321. 7. Ferrante M et al. J Crohn's & Colitis 2008; 2:219-225. 8. Baert F et al. Gastroenterol 2009 epub ahead of print doi: 10.1053/J.gastro.2009.09.056. 9. Casellas F et al. IBD 2007; 13:1395-1400. 10. Schnitzler F et al. Gut 2009; 58:492-500. 11. Sandborn WJ et al. Presented at. UEGW 2007; OP-G-115.

**REMICADE<sup>®</sup>** (infiximabe 100 mg). **INDICAÇÕES:** *Artrite Reumatoide:* redução de sinais e sintomas; prevenção de lesão articular estrutural e melhora do desempenho físico em pacientes com doença ativa já tratados com metotrexato e em pacientes com doença ativa moderada a grave ainda não tratados com metotrexato (tratamento de 1<sup>a</sup> linha). *Espondilite Anquilosante:* redução dos sinais e sintomas; melhora da função física em pacientes com doença ativa. *Doença de Crohn em pacientes adultos e pediátricos (6 a 17 anos de idade):* redução de sinais e sintomas; indução e manutenção da remissão clínica; indução da cicatrização da mucosa e melhora da qualidade de vida de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave, com resposta inadequada às terapias convencionais. REMICADE<sup>®</sup> permite a redução ou suspensão do uso de corticosteroides pelos pacientes. *Doença de Crohn fistulizante:* redução no número de fistulas enterocutâneas com drenagem e fistula retovaginal; manutenção da cicatrização da fistula; redução dos sinais e sintomas; melhora a qualidade de vida em pacientes com Doença de Crohn fistulizante. *Artrite psoriásica:* redução dos sinais e sintomas dos pacientes com artrite psoriásica ativa e progressiva que tiveram resposta inadequada às drogas modificadoras da doença (DMARDs); melhora da função física; redução da psoríase medida por PASI e inibição da progressão da lesão estrutural da artrite ativa. *Psoríase:* redução dos sinais e sintomas da psoríase e melhora da qualidade de vida em pacientes com psoríase de moderada a grave, em que a fototerapia ou tratamento sistêmico convencional for inadequado ou impróprio. *Colite ou Retocolite Ulcerativa:* redução dos sinais e sintomas; indução e manutenção da remissão clínica; indução da cicatrização da mucosa; redução ou descontinuação do uso de corticosteroides; redução da hospitalização e melhora na qualidade de vida de pacientes com colite ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, com resposta inadequada aos tratamentos convencionais. **CONTRAINDICAÇÕES:** Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas; infecções graves, como tuberculose, sepsse, abscessos e infecções oportunistas; insuficiência cardíaca moderada ou grave. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** REMICADE<sup>®</sup> pode estar associado a efeitos agudos de infusão e reação de hipersensibilidade tardia. Os pacientes recebendo REMICADE<sup>®</sup> devem ser observados durante, pelo menos, 1 a 2 horas após a infusão. Se ocorrerem reações agudas, a infusão deverá ser interrompida imediatamente. Alguns desses efeitos podem ser descritos como anafilaxia. Medicamentos, equipamentos para suporte respiratório e outros materiais apropriados para o tratamento destes efeitos devem estar disponíveis para uso imediato. Em alguns pacientes podem se desenvolver anticorpos contra o infiximabe (associado com um aumento na frequência de reações à infusão) e provocar reações alérgicas graves. Em pacientes com Doença de Crohn, uma associação entre o desenvolvimento de anticorpos contra infiximabe e redução da duração da resposta também foi observada. Pacientes que não estão recebendo imunossupressores durante o tratamento com REMICADE<sup>®</sup> têm maior risco potencial para desenvolvimento desses anticorpos e aumento na frequência de reações infusionais. Se ocorrerem reações graves deve ser introduzido tratamento sintomático e não deverão ser administradas infusões de REMICADE<sup>®</sup> posteriormente. Um número significativo de pacientes (25% em um único ensaio clínico) tratados inicialmente com REMICADE<sup>®</sup> que abandonaram o tratamento por um período de 2 a 4 anos apresentaram reação de hipersensibilidade tardia ao serem retratados. Os sinais e sintomas incluíram mialgia e/ou artralgia com febre e/ou erupção cutânea, no período de 12 dias após o novo tratamento. Alguns pacientes também apresentaram prurido, edema facial, edema de mãos ou lábios, distúrgia, urticária, dor de garganta e/ou cefaleia. Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato se apresentarem qualquer evento adverso tardio após as infusões com REMICADE<sup>®</sup>. Pacientes com infecção crônica ou com histórico de infecção recorrente não devem iniciar tratamento com REMICADE<sup>®</sup> até que os sinais de infecção sejam totalmente excluídos e deverá ser interrompido se o paciente desenvolver infecção grave ou sepsse. Como a eliminação de REMICADE<sup>®</sup> pode levar até 6 meses, é importante o acompanhamento cuidadoso do paciente nesse período. Infecções oportunistas, incluindo tuberculose e outras como sepsse, têm sido relatadas em pacientes tratados com infiximabe. Os agentes que inibem o TNF $\alpha$  têm sido associados a casos raros de neurite ótica, convulsões e início ou exacerbação dos sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Pacientes que serão submetidos a cirurgia durante o tratamento com REMICADE<sup>®</sup> devem ser cuidadosamente monitorados quanto à ocorrência de infecções. REMICADE<sup>®</sup> deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca leve. Se o paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome tipo lúpus e for positivo para anticorpos anti-DNA dupla-hélice, o tratamento com REMICADE<sup>®</sup> deverá ser descontinuado. Pacientes com Doença de Crohn ou artrite reumatoide, particularmente com a doença altamente ativa e/ou exposição à terapia imunossupressora crônica, podem ter maior risco de desenvolvimento de linfoma do que a população geral. O papel potencial da terapia de bloqueador com TNF no desenvolvimento de malignidades não é conhecido. *Gravidez e lactação:* Não se sabe se REMICADE<sup>®</sup> pode provocar comprometimento fetal quando administrado a gestantes ou se afeta a capacidade reprodutiva, nem se é excretado no leite materno. Recomenda-se que as medidas contraceptivas sejam mantidas durante pelo menos 6 meses após sua última infusão e em nutrízes a interrupção do tratamento com REMICADE<sup>®</sup> por seis meses deve ser avaliada e decidida pelo médico. *Pacientes idosos:* Não foram observadas diferenças importantes na farmacocinética de REMICADE<sup>®</sup> em pacientes idosos (65 a 80 anos) com artrite reumatoide. A farmacocinética em pacientes idosos com Doença de Crohn não foi estudada. Não foram realizados estudos em pacientes com doença hepática ou renal. *Pacientes pediátricos:* Não houve diferenças relevantes na farmacocinética de dose única entre os pacientes pediátricos e adultos com Doença de Crohn. REMICADE<sup>®</sup> não foi estudado em crianças com Doença de Crohn com menos de 6 anos de idade. A segurança e eficácia de REMICADE<sup>®</sup> em pacientes com artrite reumatoide juvenil não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Em pacientes com Doença de Crohn e artrite reumatoide foi demonstrado que a formação de anticorpos contra o infiximabe é reduzida quando administrado concomitantemente ao metotrexato ou outros imunomoduladores. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais comumente relatadas referem-se à infusão. As causas mais comuns para a interrupção do tratamento foram: dispnéia, urticária e cefaleia. Outras reações adversas, sendo a maioria de intensidade leve a moderada, foram: rubor, cefaleia, vertigem/tontura, náuseas, diarreia, dor abdominal, dispépsia, função hepática alterada, infecções de vias aéreas superiores e inferiores, dispnéia, sinusite, infecção viral, febre, erupção cutânea, prurido, urticária, aumento da sudorese, pele seca, dor torácica, transaminases hepáticas elevadas e reações do tipo doença do soro. Os eventos adversos sérios mais comuns nos relatos pós-comercialização foram as infecções. Em geral, os eventos adversos ocorridos em pacientes pediátricos que receberam REMICADE<sup>®</sup> foram similares em frequência e tipo àqueles observados em adultos com Doença de Crohn. **POSOLOGIA:** REMICADE<sup>®</sup> destina-se ao uso intravenoso em adultos (idade  $\geq$  18 anos) para todas as indicações presentes na bula e em crianças e adolescentes (com idade entre 6 e 17 anos) somente para a Doença de Crohn. O tratamento com REMICADE<sup>®</sup> deve ser administrado sob supervisão de equipe especializada no diagnóstico e tratamento de artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doenças inflamatórias intestinais, artrite psoriásica e psoríase. *Artrite reumatoide:* Infusão intravenosa de 3 mg/kg durante um período de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, a cada 8 semanas. A dose pode ser ajustada, a critério médico, para até 10 mg/kg ou 3mg/kg a cada 4 semanas, se necessário. Recomenda-se a administração de REMICADE<sup>®</sup> em combinação com o metotrexato. *Doença de Crohn moderada a grave adulto e pediátrico, Doença de Crohn fistulizante, Espondilite anquilosante, Artrite Psoriásica e Psoríase:* Infusão intravenosa de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6, e a partir de então, em intervalos de até 8 semanas. *Doença de Crohn moderada a grave:* Nos pacientes com resposta incompleta durante o tratamento de manutenção, deve-se considerar, a critério médico, o ajuste da dose para até 10 mg/kg, se necessário. Existem dados limitados em relação a intervalos de dose superiores a 16 semanas. *Doença de Crohn fistulizante:* Se o paciente não responder após as três primeiras doses não se deve instituir tratamento adicional com infiximabe. A experiência com readministração em caso de reaparecimento de sinais e sintomas da doença é limitada e não há dados comparativos a respeito do risco/benefício das estratégias alternativas para o tratamento continuado. Na artrite reumatoide, Doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa, a dose pode ser aumentada, a critério médico, para até 10 mg/kg, se necessário. **Para readministração consulte a bula completa do produto.** MS 1.6614.0004. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Recorra à bula do produto para maiores informações. Distribuição exclusiva à classe médica. (MB-rem15)

**Contraindicações:** Não use REMICADE<sup>®</sup> caso tenha tido uma infecção grave, incluindo tuberculose. **Interação Medicamentosa:** A combinação de infiximabe e anacrina não é recomendada.



Central de Relacionamento com o Cliente MSD  
**08000 - 7095260**  
atendimentoomedico@spcorp.com

# GED

Gastroenterologia  
Endoscopia Digestiva

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

#### Indexada nas seguintes bases de dados

LILACS, EMBASE/EXCERPTA MÉDICA, LATINDEX e ADSAÚDE.

#### Editor Chefe

Paulo Roberto Arruda Alves (SP)

#### Editores Responsáveis

José Murilo Robilotta Zeitune (SP) – Gastroenterologia  
Nelson Adami Andreollo (SP) – Cirurgia Digestiva  
Paulo Roberto Arruda Alves (SP) – Endoscopia Digestiva  
Rimon Sobhi Azzam (SP) – Motilidade Digestiva  
Aécio Flávio Meirellez Souza (SP) – Hepatologia

#### Editores Associados

Arnaldo J. Ganc (SP)  
Jaime Natan Eisig (SP)  
Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP)  
Sânzio S. Amaral (SP)

#### Conselho Editorial – Brasil

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

#### Editores Internacionais

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

#### Secretaria

**Coordenadora:** Fátima Lombardi dos Santos  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 2.391, conj. 102 – 01452-000  
São Paulo, SP

Tel.: (11) 3813-1610 – Fax: (11) 3032-1460

**E-mail:** ged@fbg.org.br

**Tiragem:** 7.000 exemplares

**Periodicidade:** trimestral

**Circulação:** nacional

**Números anteriores e separatas:** ged@fbg.org.br

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

Limay Editora – Diretor-Presidente: José Carlos Assef – Editor: Walter Salton Vieira – MTB 12.458 – Diretor de Arte: Sergio Brandt – Tiragem: 7.000 exemplares – Rua Geórgia, 170 – Brooklin, São Paulo – SP – CEP: 04559-010 – Tel.: (11) 3186-5600, Fax: (11) 3186-5624 ou e-mail: editora@limay.com.br

limay EDITORA

# Índice

Volume 29 – Número 1 – Janeiro/Março, 2010

## Artigos Originais

**1** Estudo sobre a acuidade diagnóstica da endoscopia digestiva alta na detecção do **Esôfago de Barrett** / *Study on the diagnostic accuracy of endoscopy in the detection of Barrett's esophagus* / Vicencia Porto Martins Neta, Paulo Cesar Fonseca Furtado, Marcelo de Andrade Grijó, Eura Martins Lage e Marcilene Coelho

**4** Detecção de *Giardia intestinalis* pelo teste de impressão duodenal e infecção por *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes com sintomas digestivos / *Giardia intestinalis* detected by biopsy imprint and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic children and adolescents / Francy Reis Silva Patrício, Silvio Kazuo Ogata, Norys Josefina Diaz, Marisa Laranjeira e Elisabete Kawakami

## Relatos de Caso

**14** Tumores gastrointestinais derivados do estroma: relato de caso / *Gastrointestinal stromal tumors: case report* / Lucas Rezende Gomes, Breno Xaia Martins Costa, Eduardo Pinto Gomes, Tarcísio Versiani Filho e João Batista Campos

**16** Gastroenterite eosinofílica: relato de caso / *Eosinophilic gastroenteritis: case report* / Charlene Troiani, Michel Ullofo do Nascimento, Karen Fadul Maia, Paula Andréia Martins Carrilho e Fernando Spinosa Sesti

**29** Tromboembolismo pulmonar em paciente com retocolite ulcerativa / *Pulmonary thromboembolism in patient with ulcerative rectocolitis* / Rafaela de Lira Machado, Severino Barbosa dos Santos, Amanda Renata da Silva Melo, Carolina da Silva Frazão.

**32** Current concepts in acrodermatitis enteropathica. Case report in a **Brazilian boy** / *Conceitos atuais em acrodermatite enteropática / Relato de caso em menino brasileiro* / Lorete Maria da Silva Kotze, M.D., M.D., Ph.D., F.A.C.G. Luiz Roberto Kotze, M.D.

## Revisão de Literatura

### **9** Papel da endoscopia nas lesões biliares benignas / *The role of endoscopy in benign biliary*

*injuries* / Everton L. A. Artifon, Decio Sampaio Couto Júnior, Ricardo

Sato Uemura e Paulo Sakai

### **20** Pioderma gangrenoso associado à retocolite ulcerativa: relato de caso

e revisão literária / *Pyoderma gangrenosum associated  
with ulcerative retocolitis: case report and literature*

*review* / Jacob Sessim Filho e Ivan M. Stabnov

### **23** Doença inflamatória intestinal e gravidez – relatos de dois casos de

uso de infliximab e revisão da literatura /

*Inflammatory bowel disease and pregnancy use of  
infliximab. A report of two cases and literature review /*

Lucianna Motta Correia, Danielle Queiroz Freire Bonilha, Juliana  
Ramos Brito, Orlando Ambrogini e Sender Jankiel Miszputen

## Imagem em Foco

### **36** Responsável: Eduardo Guimarães Houneaux de Moura / **Grão de milho na via biliar.**

**Complicação pós-CPRE / Corn on the biliary tract. Post-  
ERCP complication** / Durval Renato Wohnrath, Marcelo de Andrade

Vieira e Evandro Celio Neri Novaes Junior

# Diretoria das Sociedades



**Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED): Diretoria Executiva (2008-2010):** Presidente: Carlos Alberto Cappellanes • Vice-Presidente: Carlos Alberto da Silva Barros • 1ª Secretário: Ricardo Anuar Dib, 2º Secretário: Fábio Segal • 1ª Tesoureiro: Pablo Rodrigo de Siqueira • 2ª Tesoureiro: Ciro Garcia Montes • Sede: Rua Peixoto Gomide, 515 – cj. 14 – 01409-001 – São Paulo, SP – Tel./fax: (11) 3148-8200 e 3148-8201 - E-mail: sobed@uol.com.br – Site: sobed.org.br.



**Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG): Diretoria (2008-2010):** Presidente: Jaime Natan Eisig (SP) • Vice-Presidente: José Nonato F. Spinelli (PB) • Secretário Geral: Ricardo C. Barbuti (SP) • 1ª Secretário: Carlos Sandoval Gonçalves (ES) • Diretor Financeiro: Celso Mirra de Paula e Silva (MG) • Coordenador do FAPEGE: Décio Chinzon (SP) • Presidente Eleito (2010-2012): José Galvão Alves (RJ) • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2.391, 10º andar – cj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP – Tel.: (11) 3813-1610/3813-1690. Fax: (11) 3032-1460 - E-mail: fbg@fbg.org.br – Site: www.fbg.org.br



**Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH): DIRETORIA 2009/2011:** Presidente: Raymundo Paraná Filho • 1º Vice-Presidente: Mário Guimarães Pessoa • 2º Vice-Presidente: Carlos Eduardo Brandão Melo • 3º Vice-Presidente: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira • Secretário Geral: Paulo Lisboa Bittencourt • Secretária Adjunta: Celina Maria Lacet • 1º Tesoureiro: Delvone Freire Gil Almeida • 2º Tesoureira: Cirley Maria de Oliveira Lobato • Representante junto à AMB: Edna Strauss • Editor do Boletim: Mário Reis Álvares da Silva • Comissão de Admissão: Fernando W. Portella • Comissão de Admissão: Renata Melo Perez • Presidente Eleito 2011-2013: Henrique Sérgio M. Coelho • Arquivos de Gastroenterologia: Alberto Queiroz Farias GED: Aécio Flávio Meirelles Souza • Concurso para Área de Atuação: Ana de Lourdes Candolo Martinelli • Concurso para Área de Atuação: José Eymard Medeiros Filho • Concurso para Área de Atuação: Edmundo Pessoa A. Lopes Neto • Conselho Fiscal: Ana Heloisa Vera A. da Silva, Tereza Virginia Silva B. Nascimento, Rodrigo Sebba Aires, Cláudia P. Marques de Souza Oliveira, Marcelo Portugal de Souza • Comissão de Pesquisa: Carlos Eduardo Brandão Melo • Comissão de Pesquisa: Edison Roberto Parise • Comissão de Pesquisa: Mário Guimarães Pessoa • Comissão de Eventos: Fábio Marinho do Rego Barros • Comissão de Eventos: Dominique Araujo Muzzillo • Relação com as ONGs: Waldir Pedrosa Amorim. • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2.391, 10º andar – cj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP – Tel.: (11) 3812-3253. - E-mail: secretaria@sbhepatologia.org.br – Site: www.sbhepatologia.org.br



**Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (CBCD): Diretoria Nacional do CBCD – Biênio 2009-2010:** Presidente: Nelson Adami Andreollo • Vice-Presidente Nacional: Ivan Ceconello • 1ª Secretário: Cláudio José Caldas Bresciani • 2ª Secretário: Nicolau Gregori Czezcko • 1ª Tesoureiro: Bruno Zilberstein • 2ª Tesoureiro: Carlos Eduardo Jacob • Presidente Eleito (2011-2012): Cleber Dario Pinto Kruel • Sede: Rua Peixoto Gomide, 515, conj. 141 – 01409-001 – São Paulo, SP – Tels.: (11) 3288-8174 / 3289-0741 E-mail: cbcd@cbcd.org – Site: www.cbcd.org.br



**Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva: Diretoria – SBMD - Gestão 2010-2011:** Presidente: Eponina Mª O. Lemme • Vice-Presidente: Sânzio Santos Amaral • Secretário Geral: Rosana Bihari Schechter • Primeiro Secretário: Luciana Dias Moretzsohn • Primeiro Tesoureiro: Luiz João Abrahão Junior • Segundo Tesoureiro: Joffre Rezende Filho • Diretor Científico: Milton M. Barbosa Costa • Vice-Diretor Científico: Maria do Carmo F. Passos • Conselho Consultivo: Ana Maria Furkim, Ary Nasi, Evaldo D. de Macedo Fº, Jeovana F. Brandão, José Marcio N. Jorge, Lúcia C. C. Oliveira, Nelson H. Micelsohn, Rimon Sobhi Azzam, Roberto O. Dantas, Sergio G. S. Barros, Valter N. Felix, Wellington M. Machado • Sede: Rua Brigadeiro Faria Lima, 2391, Conj. 102, Jardim Paulistano – 01452-000 – São Paulo, SP – Fone: (11) 3518-9117 – E-mail: sbmd@sbmd.org.br – Site: www.sbmd.org.br

# Informações aos Autores

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

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

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

## Conteúdo da GED

### Editoriais

Destinam-se à apresentação de temas de natureza polêmica, atual e de impacto, nos quais os editores da GED percebam a necessidade de manifestar de forma sintética a visão destes editores, abordando ou não artigos publicados na GED. Serão escritos pelos editores e/ou membros do Conselho Editorial ou, mediante convite, por outros especialistas.

### Artigos Originais

De pesquisa clínica e/ou experimental, devem apresentar a aprovação da pesquisa pelo Conselho de Ética do hospital, serviço ou instituição onde o trabalho foi realizado. Devem ser estruturados com os seguintes itens: Resumo (e Unitermos), Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas (acompanhado de unitermos).

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

**Métodos** – Em que se apresentam: a) descrição da amostra utilizada; b) mencionar se há consentimento informado; c) identificação dos métodos, aparelhos e procedimentos utilizados, de modo a permitir a reprodução dos resultados pelos leitores; d) breve descrição e referências de métodos publicados mas não conhecidos amplamente; e) descrição de métodos novos ou modificados; f) se for o caso, referir a análise estatística utilizada, bem como os programas empregados.

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

**Discussão** – Em que serão enfatizados: a) os aspectos originais e importantes do artigo, evitando repetir dados já apresentados anteriormente; b) a importância e as limitações dos achados, con-

frontando com dados da literatura; c) a ligação das conclusões com os objetivos do estudo; d) as conclusões decorrentes do estudo.

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

### Exemplos:

1. Artigo padrão em periódico (devem ser listados todos os autores; se houver mais de seis, citar os seis primeiros, seguidos por et al) Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagle Y, Craven DE, Katz AJ, Brint SJ, et al. Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321:708-12.
2. Autor institucional NHI Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA.* 1994;272:65-9.
3. Livro com autor(es) responsável(is) por todo o conteúdo With TK. *Bile pigments.* New York: Academic Press, 1968.
4. Livro com editor(es) como autor(es) Magrath I, editor. *The non-Hodgkin's lymphomas.* 2nd ed. London: Arnold, 1997.
5. Capítulo de livro  
Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. *Main-got's abdominal operations.* New York: Lange Publishers, 1990:1471-2. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed). Se o periódico não constar dessa lista, grafar o nome por extenso.

**Tabelas** – As tabelas devem possuir um título sucinto, com itens explicativos dispostos em seu pé. Devem ser numerados sequencialmente com algarismos arábicos.

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

### Artigos de Revisão

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

### Relato de Casos

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

### Cartas ao Editor

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

### Conflito de interesses

Conforme determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 102/2000) e do Conselho Nacional de Saúde (196/96) o(s) autor(es) deve(rão) tornar explícito, por meio de formulário próprio (Divulgação de potencial conflito de interesses), qualquer potencial conflito de interesse relacionado ao artigo submetido. A presente exigência visa informar sobre relações profissionais e/ou financeiras (como patrocínios e participação societária) com agentes financeiros relacionados aos produtos farmacêuticos ou equipamentos envolvidos no artigo, os quais podem teoricamente influenciar as interpretações deste. A existência ou não de conflito de interesses declarado estará ao final de todos os artigos publicados.

### Bioética de experimentos com seres humanos

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

### Bioética de experimentos com animais

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

### Ensaio clínico

Artigos que contêm resultados de ensaios clínicos deverão possibilitar todas as informações necessárias à sua adequada avaliação, conforme previamente estabelecido. Os autores deverão referir-se ao "CONSORT" ([www.consort.statement.org](http://www.consort.statement.org)).

### Revisão pelos pares

Todos os artigos submetidos serão avaliados por dois revisores, os quais emitirão parecer fundamentado que servirá para o(s) editor(es)

decidir(em) sobre sua aceitação. Os critérios de avaliação incluem originalidade, contribuição para corpo de conhecimento da área, adequação metodológica, clareza e atualidade. Os artigos aceitos para publicação poderão sofrer revisões editoriais para facilitar sua clareza e entendimento sem alterar seu conteúdo.

### Direitos autorais

Todas as declarações contidas nos artigos serão da inteira responsabilidade dos autores. Aceito o artigo, a GED passa a deter os direitos autorais do material. Assim, todos os autores dos artigos submetidos à GED devem encaminhar um Termo de Transferência de Direitos Autorais. O autor responsável pela correspondência receberá 20 separatas impressas do artigo e o arquivo correspondente em formato pdf.

### Como enviar o artigo

#### O(s) autor(es) deve(m) encaminhar:

- Carta de apresentação assinada por todos os autores ou pelo primeiro autor em nome dos demais, contendo: 1) informação à respeito de submissão prévia ou dupla ou submissão de qualquer parte do artigo atual; 2) uma declaração de relações, financeiras ou não, que possam levar a conflito de interesses; 3) uma declaração de que o artigo foi lido e aprovado por todos os coautores e que os critérios necessários para a declaração de autoria (consultar Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) foram alcançados por todos os autores e que cada autor afirma que os dados do manuscrito são verdadeiros; 4) nome, endereço, telefone e e-mail do autor para correspondência; ele será o responsável pela comunicação com os outros autores a respeito de revisões e provas gráficas.
- Termo de Divulgação de Potencial Conflito de Interesses.
- Termo de Transferência de Direitos Autorais.
- Três cópias do artigo, digitado em espaço duplo, impressas em papel tamanho carta em somente um dos lados, com margens de 2,5cm e espaço 1,5, numerando as páginas no canto superior direito; as legendas das figuras, as figuras propriamente ditas e as tabelas devem vir ao final, anexadas a cada cópia; assinalar no texto os locais adequados para inserção de figuras e tabelas.
- Três conjuntos de figuras em cópia fotográfica brilhante.
- Um CD contendo somente um arquivo do texto, correspondente ao artigo, e os arquivos correspondentes a fotos ou figuras.

#### Como preparar o CD

- CD formatado compatível com IBM/PC;
- Usar editor de texto Microsoft Word para Windows;
- O arquivo de texto deve conter somente o texto, da página-título até as referências, e as tabelas;
- As figuras não devem ser incluídas no mesmo arquivo do texto;
- Colocar no CD a última versão do artigo, idêntica à versão impressa; e
- Etiquetar o CD informando o programa e a versão utilizados, bem como o nome do arquivo.

A submissão do artigo pelo correio eletrônico (e-mail) possibilita maior agilidade no procedimento de revisão. Para isso, será necessário o envio dos arquivos contendo o texto e as figuras para o e-mail da GED ([ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br))

Mensagem aos editores com identificação dos autores deve ser enviada, acompanhada dos endereços convencional e eletrônico e de informações sobre o formato utilizado. O artigo deverá ser enviado em anexo, como attachment, no formato Word para Windows. As figuras deverão estar nos formatos jpg ou tif.



# OMEPRAMIX®

omeprazol • claritromicina • amoxicilina triidratada

Esquema tríplice para o tratamento primário do *H. Pylori*, respaldado pelos principais Consensos do mundo:<sup>1,2,3</sup>

- II Consenso Brasileiro sobre *H. Pylori*<sup>1</sup>
- American College of Gastroenterology<sup>2</sup>
- Maastricht III Consensus Report (European *H. Pylori* Study Group)<sup>3</sup>

O Esquema Tríplice para o tratamento do *H. Pylori* com o preço mais acessível<sup>5</sup>

Baixos índices de resistência bacteriana<sup>2</sup>



Omepramix é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula<sup>6</sup>  
O omeprazol pode aumentar o tempo de eliminação de fármacos metabolizados por oxidação hepática, tais como: diazepam, varfarina e fenitoína<sup>6</sup>

**INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO: OMEPRAMIX.** omeprazol, claritromicina, amoxicilina triidratada. Ms - 1.0573.0282. **Indicações:** erradicação de *H. Pylori* para reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal. **Contraindicações:** OMEPRAMIX é contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. A administração concomitante de omepramix com cisaprida, pimozida ou terfenadina é contra-indicada. Houve relatos de interações medicamentosas quando claritromicina é co-administrada com cisaprida, pimozida, ou terfenadina, resultando em arritmias cardíacas (prolongação do intervalo qt, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e "torsades de pointes"). Deve-se dedicar atenção à possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos betalactâmicos, como por exemplo, cefalosporinas. **Precauções e advertências:** omeprazol: na presença de úlcera gástrica, a possibilidade de malignidade da lesão deve ser precocemente afastada. O omeprazol só deve ser administrado durante a gravidez e a lactação em caso de extrema necessidade. Amoxicilina: antes de iniciar o tratamento com amoxicilina, deve-se fazer uma investigação cuidadosa com relação a reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas ou cefalosporinas. Estudos em animais com amoxicilina não demonstraram efeitos teratogênicos. Quando o tratamento com antibióticos for necessário durante a gravidez, a amoxicilina pode ser considerada apropriada, quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais associados ao tratamento. A amoxicilina pode ser administrada durante a lactação. Com exceção do risco de sensibilização associado à excreção de quantidades mínimas de amoxicilina pelo leite materno, não existem efeitos nocivos conhecidos para o lactente. Claritromicina: a claritromicina não deve ser usada em mulheres grávidas exceto em circunstâncias clínicas onde nenhuma terapia alternativa é apropriada. A claritromicina é excretada pelo leite materno e a segurança durante a lactação não foi ainda estabelecida. Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, e pode variar em severidade, de moderada a potencialmente grave. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir supercrescimento de clostrídios. Gravidez: efeitos teratogênicos. Categoria c de gravidez. Omepramix deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. **Uso na lactação:** omepramix é composto de omeprazol, amoxicilina e claritromicina, substâncias que são excretadas no leite materno. Omepramix só deve ser usado durante a lactação, após análise do risco/benefício, pois a segurança do uso na lactação ainda não foi estabelecida. **Uso pediátrico:** a segurança e a eficácia do omepramix em pacientes pediátricos infectados com *H. Pylori* não foram estabelecidas. **Uso geriátrico:** pacientes idosos podem sofrer de disfunção hepática e renal assintomáticas. Cuidado deve ser tomado quando administrar omepramix a esta população de pacientes. **Interações medicamentosas:** omeprazol: omeprazol pode aumentar o tempo de eliminação de fármacos metabolizados por oxidação hepática, tais como: diazepam, varfarina e fenitoína. Poderão ocorrer interações com outros fármacos metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo p450. amoxicilina: a probenecida reduz a secreção tubular renal de amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina pode resultar em níveis de amoxicilina no sangue aumentados e prolongados. Em comum com outros antibióticos de amplo espectro, a amoxicilina pode reduzir a eficácia de contraceptivos orais. A administração concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. O prolongamento do tempo de protrombina foi relatado em pacientes recebendo amoxicilina. A monitorização apropriada deve ser realizada quando anticoagulantes forem prescritos simultaneamente. claritromicina: o uso da claritromicina em pacientes que estão recebendo teofila, pode ser associado com um aumento das concentrações séricas da teofila. A administração concomitante de doses únicas da claritromicina e carbamazepina mostrou resultar em concentrações plasmáticas aumentadas da carbamazepina. Quando a claritromicina e a terfenadina foram co-administradas, as concentrações plasmáticas do metabólito ácido ativo da terfenadina foram três vezes mais elevadas, em média, que os valores observados quando a terfenadina foi administrada isolada. A administração concomitante da claritromicina e de anticoagulantes orais pode potencializar os efeitos dos anticoagulantes orais. Concentrações séricas elevadas de digoxina em pacientes recebendo claritromicina e digoxina concomitantemente, foram também observadas. A administração oral simultânea de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos infectados com hiv resultou em concentrações diminuídas do estado de equilíbrio da zidovudina. A administração simultânea de comprimidos de claritromicina e didanosina não resultou em nenhuma alteração estatisticamente significante na farmacocinética da didanosina. A administração concomitante de fluconazol e claritromicina aumentou o estado de equilíbrio da claritromicina. A administração concomitante de claritromicina e ritonavir (resultou em importante inibição no metabolismo da claritromicina). O uso concomitante da claritromicina e ergotamina ou diidroergotamina foi associado em alguns pacientes com toxicidade aguda do ergot caracterizada por severo vasoespasmio periférico e disestesia. A claritromicina diminui o "clearance" do triazolam e, desta forma, pode aumentar o efeito farmacológico do triazolam. A administração concomitante da eritromicina e astemizol é contra-indicada. O uso da claritromicina em pacientes tomando concomitantemente drogas metabolizadas pelo sistema citocromo p450 pode ser associado com elevações nos níveis séricos destas outras drogas. Houve relatos de interações da eritromicina e/ou claritromicina com a carbamazepina, ciclosporina, tacrolimo, hexobarbital, fenitoína, alfentanila, disopiramide, lovastatina, bromocriptina, valproato, terfenadina, cisaprida, pimozida, astemizol e colchicina. A claritromicina e a colchicina não devem ser prescritas concomitantemente, especialmente para pacientes com insuficiência renal; visto que a claritromicina aumenta o risco de toxicidade fatal da colchicina. **Reações adversas:** omeprazol: as seguintes reações foram relatadas; entretanto, na maioria dos casos não foi possível estabelecer relação consistente com o tratamento. **Reações cutâneas:** erupções e/ou prurido; fotossensibilidade, eritema multiforme e alopecia. **Sistema musculoesquelético:** artralgia, fraqueza muscular e mialgia. **Sistema nervoso central e periférico:** cefaleia. Raramente tontura, parestesia, sonolência, insônia e vertigem. Em casos isolados ocorreram confusão mental, agitação, depressão e alucinações, principalmente em pacientes em estado grave. **Gastrointestinais:** diarreia, constipação, dor abdominal, náusea, vômitos e flatulência. Relatos isolados de estomatite e candidíase gastrointestinal. **Hepáticas:** raramente ocorre aumento das enzimas hepáticas. Em casos isolados pode ocorrer encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave preexistente: hepatite com ou sem icterícia, insuficiência hepática. **Endócrinas:** relatos isolados de ginecomastia. **Hematológicas:** relatos isolados de leucopenia e trombocitopenia. **Outras:** raramente mal-estar. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, por exemplo, raramente urticária e, em casos isolados, angioedema, febre, broncoespasmo. Casos isolados de aumento da transpiração, edema periférico, turvação da visão, alteração do paladar. Amoxicilina: reações de hipersensibilidade: ocasionalmente, foram relatados erupções de pele, prurido e urticária. Raramente, reações de pele, tais como: eritema multiforme e síndrome de stevens-johnson, necrólise epidérmica tóxica e dermatite bolhosa e esfoliativa foram relatadas. Raramente foram relatadas reações alérgicas graves, incluindo edema angioneurótico, anafilaxia (vide "precauções e advertências"), doença do soro e vasculite de hipersensibilidade. Pode ocorrer raramente nefrite intersticial. **Reações gastrointestinais:** os efeitos incluem náusea, vômito e diarreia. Foram raramente relatadas candidíase intestinal e colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e colite hemorrágica). **Efeitos hepáticos:** um aumento moderado em ast e/ou alt foi ocasionalmente observado, hepatite e icterícia colestática foram relatadas raramente. **Efeitos hematológicos:** leucopenia reversível (incluindo neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica foram relatadas raramente. O prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina também foram relatados raramente. **Efeitos sobre o SNC:** raramente foram verificados hiperreflexia, vertigem e convulsões. **Efeitos diversos:** descoloração superficial dos dentes foi relatada raramente e em sua maioria, com a suspensão oral. Geralmente pode ser removida pela escovação. Claritromicina: os eventos mais frequentemente relatados em adultos foram diarreias (3%), náusea (3%), paladar anormal (3%), dispepsia (2%), dor/desconforto abdominal (2%) e cefaleia (2%). A maioria destes eventos foram descritos como leves ou moderados em severidade. **Dos eventos adversos relatados, somente 1% foi descrito como severo.** **Posologia: erradicação do *H. Pylori*:** tratamento com esquema triplo: tomar 1 cápsula de omeprazol, 2 cápsulas de amoxicilina e 1 comprimido revestido de claritromicina, composto 4 unidades de manhã e 4 unidades à noite antes das refeições, por uma semana, conforme critério médico. Caso seja necessário, após o tratamento triplice, tomar 1 cápsula de omeprazol de manhã por 14 dias ou 28 dias. Se o paciente mantiver-se helicobacter pylori positivo, um esquema quádruplo poderá ser empregado, a critério médico. Não existe experiência clínica suficiente com o uso de omeprazol em crianças. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Bu 08 Sap 4097004 10/08

Referências Bibliográficas: 1) COELHO LGV et al. II Consenso Brasileiro sobre Helicobacter pylori. Arq Gastroenterol, 42(2):128-32; 2005. 2) CHEY WD & WONG BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol, 102:1808-1825; 2007. 3) MALFERTHEINER P et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Business Briefing: European Gastroenterology Review; 2005. 4) SILVA FM, et al. Factors affecting Helicobacter pylori eradication using a seven-day triple therapy with a proton pump inhibitor, tinidazole and claritromycin, in Brazilian patients with peptic ulcer. Rev Hosp Clin, 56(1):11-6; 2001. 5) Revista Guia da farmácia - Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 12%, 17%, 18% e 19% - edição nº 203 de Outubro/2009, páginas 101, 119, 150 e 162. 6) Bula do Produto. OMEPRAMIX (omeprazol + claritromicina + amoxicilina triidratada). MS - 1.0573.0282. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Material técnico-científico exclusivo à classe médica. Impresso em fevereiro de 2010



A marca Achê do aparelho digestivo

achē



0800 701 6900  
cac@ache.com.br  
8:00 h às 17:00 h (seg. a qui.)  
8:00 h às 12:00 h (sex.)

# Information to Authors

GED is the official journal of the Brazilian Society of Digestive Endoscopy – SOBED, the Brazilian Federation of Gastroenterology – FBG, the Brazilian Society of Hepatology – SBH, the Brazilian College of Digestive Surgery – CBCD, and of the Brazilian Society of Digestive Motility – SBMD, and the purpose of the journal is to publish papers that may contribute towards the progress of Gastroenterology, Digestive Endoscopy, Hepatology, Digestive Surgery and Digestive Motility. Papers sent to the GED Secretariat (Av. Brig. Faria Lima, 2.391 – 10o andar – cj. 102 –1452-000 – São Paulo, SP, Brazil, e-mail [ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)), which are accepted by the Editorial Board, and which have not been previously or will not be concomitantly published in other journals may be published. Papers drafted in the Portuguese language will be accepted. At the discretion of the Editorial Board, papers in the Spanish and in the English language may also be accepted. GED adopts the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee for Medical Journal Editors, available in the Internet (<http://www.icmje.org>).

## GED Contents

### Editorials

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

### Original Articles

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

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

**Methods** – Presenting: a) description of the sample used; b) mention whether or not an informed consent has been obtained; c) identification of methods, devices, and procedures used in order to permit reproduction of the results by the readers; d) brief description and references to methods that have been published but that are not broadly know; e) description of new methods or of modified methods; f) mention the statistical analysis or the software used, as the case may be.

**Results** – Presenting results in a logical sequence, in text format with tables and illustrations; authors should avoid excessive information repetition in the tables and illustrations and in the text. In the text,

numbers below ten will be written in full, whereas numbers 10 and beyond will be written in Arabic numbers.

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

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

### Examples

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

29 de maio  
**Dia do  
Gastroenterologista**

*Parabéns*



A diferença  
em ser  
completo  
como você!



Serviço de  
Informações Medley  
0800 7298000  
[www.medley.com.br](http://www.medley.com.br)

Uma empresa do Grupo sanofi-aventis

*Medley.*

**5. Chapter of a book**

Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. Maingot's abdominal operations. New York: Lange Publishers, 1990:1471-2.

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

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

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

**Revision Articles**

Will be accepted only when the editors have invited the author to write such articles, when they are part of the research line of the author as evidenced by the presence of original articles in the bibliography and in the quotations in the text.

**Case Report**

Should be objective and precise, with the following items: 1) Summary (and keywords); 2) Introduction; 3) Objective Report; 4) Discussion; 5) Conclusions; 6) Bibliography.

**Letters to the Editor**

Letters sent to the editor(s) will be considered for publication if they carry an intellectual discussion regarding a recently published article.

They should have an informative title and not more than 500 words. If accepted, a copy will be sent to the author of the paper that raised the discussion, with an invitation to submit a reply to be published together with the letter.

**Conflict of interests**

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

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

**Bioethics of experiments involving human beings**

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

**Bioethics of experiments involving animals**

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

**Clinical Assays**

Article containing results of clinical assays should disclose all information required for their proper evaluation, as previously established. Authors shall refer to the "CONSORT" ([www.consort.statement.org](http://www.consort.statement.org))

**Review by peers**

All articles submitted shall be evaluated by two analysts, who shall issue a fundamented opinion to be used by the editors to decide whether or not the paper will be accepted. Evaluation criteria include originality, contribution to the body of knowledge in the area, methodological adequacy, clarity, and contemporaneity. Articles accepted for publication may have editorial revisions to improve clarity and understanding without changing its contents.

**Copyrights**

All statements contained in the articles will be under the full responsibility of the authors. After and article is accepted, GED becomes the owner of copyrights of the material. Thus, all authors of the articles submitted to GED should also send a Deed of Copyright Assignment. The author incharge of receiving letters from the readers will receive 20 printed copies of the article and the corresponding pdf file.

**How to send a paper**

**The author(s) should send:**

- A letter of submission signed by all authors or by the first author to appear in the list on behalf of all authors, containing: 1) information regarding a prior or double submission of any part of the paper being submitted; 2) a declaration of relations, financial or otherwise, that could lead to a conflict of interests; 3) a declaration that the article has been read and approved by all coauthors and that the criteria to claim authorship (see Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) have been met by all authors and that each author represents that the information in the manuscript is true; 4) name, address, telephone number, and e-mail of the author who will receive letters; this author will be responsible to communicate revisions and print proofs to the other authors.
- Deed of Disclosure of a Potential Conflict of Interests.
- Deed of Copyright Assignment.
- Three copies of the paper typed in double space, printed in letter-sized paper only on the front (without printing on the back), margins of 2.5 cm and 1.5 space, with pages numbered in the upper right corner; figure legends, figures, and tables should be placed at the end, attached to each copy; indicate in the text the place to insert figures and tables.
- Three sets of figures in shiny photographic copies.
- A CD containing the text file only, with the paper text, and the files containing photographs or figures.

**Como preparar o CD**

- Formatted CD compatible with IBM/PC;
- Use Microsoft Word for Windows text software;
- The text file to contain only the text, from the title page to the references, and the tables;
- Figures are not to be included in the text file;
- Place in the CD the lest version of the paper, identical to the printed version submitted;
- Label the CD informing the software and the version used, and the filed name.

Submission of a paper by e-mail allows for greater efficiency of the revision procedures. For that purpose, the text and the figures files shall be sent to the GED e-mail ([ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)).

Messages to the editors with identification of the authors should be sent together with conventional and electronic addresses, and together with information about the format used. The paper shall be sent as an attachment, as a Word for Windows file. Figures shall be in the jpg or tif formats.



# lonium<sup>®</sup> 40 mg

## brometo de otilônio

Evidências clínicas únicas na utilização por longos períodos na S.I.I.<sup>1,2</sup>

- A cada semana de tratamento, há **redução significativa** da intensidade e frequência dos sintomas da S.I.I.<sup>3</sup>
- **Mais efetivo** na redução da dor associada à S.I.I. que o brometo de pinavério<sup>1</sup>
- **Eficaz** tanto na fase constipativa quanto diarreica<sup>3,4,5</sup>

### Apresentações

Caixas com **30** e **60** comprimidos revestidos, contendo **40 mg** de brometo de otilônio.

### Posologia

Um a três comprimidos (40 a 120 mg) ao dia.



wppublicidade.com.br

ABRY10

**LONIUM<sup>®</sup> – brometo de otilônio. FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES:** Uso oral. Comprimidos revestidos de 40 mg. Caixas com 30 e 60 comprimidos. **USO ADULTO. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO:** LONIUM, cujo princípio ativo é o brometo de otilônio, é um antiespasmódico indicado para o tratamento sintomático da dor, do desconforto, da distensão e de outros transtornos funcionais do trato gastrointestinal, tal como na Síndrome do Intestino Irritável. Também está indicado no preparo prévio a exames por imagem do trato gastrointestinal distal. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** O brometo de otilônio deve ser utilizado com precaução em pacientes com glaucoma, hipertrofia prostática benigna e estenose pilórica. **Gravidez:** Dados apresentados mostraram que o brometo de otilônio não causou anormalidades teratogênicas ou mutações nos fetos de ratos e coelhos. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso do brometo de otilônio em mulheres grávidas. Como os estudos em animais nem sempre reproduzem a resposta em humanos, não se recomenda a administração de LONIUM (brometo de otilônio) durante a gravidez, exceto sob supervisão médica. **Lactação:** O uso durante a amamentação deve ser limitado, porém, se necessário, deve ser realizado sob acompanhamento médico. **Geriatría:** As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos, devendo ter o acompanhamento médico. **REAÇÕES ADVERSAS:** O brometo de otilônio apresenta um perfil favorável, com relação aos efeitos adversos, além de não apresentar efeitos semelhantes aos da atropina. Entretanto alguns efeitos adversos resultantes da administração de doses altas de brometo de otilônio foram relatados, de modo raro a ocasional: **Sistema Cardiovascular:** palpitação. **Sistema Nervoso:** dor de cabeça e tontura. **Sistema Gastrointestinal:** desconforto abdominal, náusea e vômitos. **Sistema Genitourinário:** retenção urinária. **Efeitos Oculares:** aumento do diâmetro das pupilas sem interferir com a visão. **POSOLOGIA:** O produto LONIUM (brometo de otilônio) é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 40 mg. O produto é de uso oral. **Adultos:** A posologia recomendada do brometo de otilônio é de um a três comprimidos (40 a 120 mg) por dia, conforme recomendação médica. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS nº 1.0118.0593. **APSEN FARMACEUTICA S/A.**

**CONTRA-INDICAÇÕES:** Nos casos de hipersensibilidade ao brometo de otilônio ou aos componentes da formulação do produto.  
**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Até o momento, não foram identificados relatos de interações medicamentosas com o brometo de otilônio.

**Referências Bibliográficas:** 1. Kaushik A, Pursnani ML, Kar P. Multicenter phase III clinical trial of otilonium bromide in irritable bowel syndrome. Indian Journal of Gastroenterology 2002; 21:85-6. 2. Villagraza M, Boix J, Humbert P, Quer JC. Aleatory clinical study comparing otilonium bromide with a fiber-rich diet in the treatment of irritable bowel syndrome. Ital J Gastroenterol 1991; 23(Suppl. 1) p. 67-70. 3. Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, et AL. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15 week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol & Hepatology 2002; 14: 1331-8. 4. Spinelli A. Irritable Bowel Disease. Clin Drug Invest 2007; 27(1): 15-33. 5. Evangelista S. Otilonium Bromide: a selective spasmolytic for the gastrointestinal tract. The Journal of International Medical Research 1999; 27: 207-22. 6. ABCFarma março 2010.



A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material científico destinado exclusivamente à Classe Médica



# Editorial

## GED com novo fôlego

Prezados colegas,

Você está recebendo a primeira edição da revista GED de 2010.

Este é o passo inicial de uma completa reestruturação operacional desta publicação que, há quase três décadas, é a principal fonte de informação e de referência nas áreas da gastroenterologia, hepatologia e endoscopia digestiva no Brasil.

A revista GED está com uma nova proposta editorial, mais contemporânea, arejada e sintonizada com as tendências internacionais da divulgação científica. Com a franquia de cinco sociedades médicas e contando com o apoio de nossos patrocinadores, renovamos o compromisso de levar informação de qualidade para estes segmentos tão importantes na medicina nacional.

Aproveitamos este espaço também para agradecer a todos os nossos colaboradores responsáveis para o desenvolvimento do conteúdo científico e da logística operacional desta publicação. O trabalho deles e de outros profissionais envolvidos continuam a ajudar a GED no desempenho de seu papel histórico como veículo de atualização para a formação dos profissionais da classe médica brasileira.

*Você pode contribuir nesta nova fase da GED, enviando as eventuais atualizações de endereço para o recebimento da revista à sua sociedade representativa, com cópia para [editora@limay.com.br](mailto:editora@limay.com.br).*

Uma excelente e estimulante leitura e até a próxima edição!



Carlos Alberto Cappelanes – Presidente da SOBED  
Paulo Roberto Alves Arruda Alves – Editor chefe e Editor  
SOBED (Gestão 2009-2010)



Jaime Natan Eisig – Presidente da FBG  
José Murilo Robilotta Zeitune – Editor FBG  
(Gestão 2008-2010)



Raymundo Paraná Ferreira Filho – Presidente da SBH  
Aécio Flávio Meirelles Souza – Editor SBH  
(Gestão 2009-2011)



Nelson Adami Andreollo – Presidente e Editor  
do CBCD (Gestão 2009-2010)



Eponina Maria O. Lemme – Presidente da SBMD  
Rimon Sobhi Azzam – Editora da SBMD  
(Gestão 2010-2011)

# Artigo Original

## Estudo sobre a acuidade diagnóstica da endoscopia digestiva alta na detecção do Esôfago de Barrett

### Study on the diagnostic accuracy of endoscopy in the detection of Barrett's esophagus

Vicencia Porto Martins Neta<sup>1</sup>, Paulo Cesar Fonseca Furtado<sup>2</sup>, Marcelo de Andrade Grijó<sup>3</sup>, Eura Martins Lage<sup>4</sup>, Marcilene Coelho<sup>5</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** O Esôfago de Barrett (EB) decorre da substituição do epitélio escamoso do esôfago inferior por epitélio colunar em continuidade com a mucosa gástrica. Sua prevalência é estimada em 1% da população geral. A observação endoscópica cuidadosa e a vigilância através de biópsias permitem um melhor controle da progressão para adenocarcinoma do esôfago. **Objetivos:** Detectar a prevalência da suspeita de EB nos exames endoscópicos, calcular a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da Endoscopia Digestiva Alta (EDA) na detecção do EB e, calcular o índice Kappa de concordância entre o diagnóstico endoscópico e o histopatológico na detecção do EB. **Métodos:** Foram analisados 3813 laudos dos pacientes submetidos à EDA e 307 laudos de biópsias do esôfago do mesmo grupo de estudo, entre maio de 2007 e fevereiro de 2009. **Resultados:** A prevalência dos achados endoscópicos suspeitos de EB foi 2,30%(88), sendo que, 80,68%(71) foram confirmados histologicamente; destes, 64,79%(46) apresentaram hérnia de hiato associada, 78,87%(56) apresentaram lesão inferior a 3cm, 81,69%(58) eram do sexo masculino e a média de idade mais acometida foi 53 anos. O índice Kappa de concordância diagnóstica entre o exame endoscópico e o histopatológico foi 0,65. A sensibilidade da EDA no rastreio de EB foi 71% e a especificidade 92%. O valor preditivo positivo do exame endoscópico na mesma população foi 0,61 (61%) e o valor preditivo negativo 0,39 (39%). **Conclusão:** A EDA é um bom método para detectar EB, porém é melhor para excluí-lo. O índice Kappa foi considerado "substancial".

**Unitermos:** Endoscopia Gastrointestinal. Diagnóstico. Esôfago de Barrett.

#### INTRODUÇÃO

O Esôfago de Barrett decorre da substituição do epitélio escamoso do esôfago inferior por epitélio colunar em continuidade com a mucosa gástrica<sup>4</sup>. Sua prevalência é estimada em 1% na população geral.<sup>8</sup>

É uma afecção adquirida, presente em 2% dos pacientes submetidos à esofagogastroduodenoscopia. Esta condição secundária à doença do refluxo gastroesofágico pode aumentar a incidência de adenocarcinoma do esôfago em 40%.<sup>13,15</sup>

Existe uma barreira na junção esofagogástrica que impede o refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago. Porém, a disfunção do esfíncter esofágico inferior conduz ao fracasso dessa barreira, permitindo o dano da mucosa esofágica resultante da sua exposição ao conteúdo gastroduodenal.<sup>3</sup>

A metaplasia de Barrett desenvolve-se como um processo de cicatrização para proteger o esôfago em resposta ao refluxo gastroesofágico. Considera-se a pepsina, a tripsina e os ácidos biliares como agentes nocivos que invadem a mucosa esofágica. Progressivamente as áreas de epitélio escamoso são destruídas, sendo substituídas por epitélio colunar resultando na metaplasia de Barrett.<sup>9</sup>

O Esôfago de Barrett pode ser classificado de acordo com a extensão da lesão em: Barrett curto, se a extensão for menor que três centímetros; e Barrett longo, se a extensão for maior ou igual a três centímetros.<sup>14</sup> Estudos mostram que a maior parte dos pacientes com Esôfago de Barrett apresenta a metaplasia no segmento curto (81,20%).<sup>19</sup>

O refluxo gastroesofágico crônico induz o Esôfago de Barrett que, através de diferentes graus de displasia, predispõe ao desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico.<sup>10,12</sup>

1-Médica Assistente, Especialista em Clínica Médica, Hospital Municipal de Contagem

2-Doutor em Saúde da Mulher, Especialista em Medicina Intensiva, Hospital Municipal de Contagem

3-Médico Assistente, Especialista em cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Municipal de Contagem

4-Pós-doutora em Saúde da Mulher, Especialista em Estatística, Hospital Municipal de Contagem

5-Médica Assistente, Especialista em Anatomia Patológica, Hospital Municipal de Contagem

#### Endereço para correspondência:

Eura Martins Lage – Rua Monsenhor Horta, 516, Bairro Prado.

Belo Horizonte, Minas Gerais. CEP 30480-120 Tel.: 31 88756036; 31 33718075

e-mail: euralage@ig.com.br

Recebido em: 14/02/2009 Aprovado para publicação: 30/03/2010

O adenocarcinoma surge na parte distal do esôfago, na presença de refluxo gástrico crônico e metaplasia gástrica do epitélio (Esôfago de Barrett).<sup>16</sup>

A sequência metaplasia-displasia-carcinoma reflete histologicamente a progressão do Esôfago de Barrett para adenocarcinoma invasivo.<sup>5</sup> Em estudo realizado sobre a progressão de metaplasia intestinal a adenocarcinoma em pacientes com Esôfago de Barrett concluiu-se que o tempo médio decorrido de transformação da metaplasia intestinal para displasia de baixo grau foi de nove meses, para displasia de alto grau 56 meses e 82 meses para adenocarcinoma.<sup>2</sup>

Entre os sintomas apresentados por portadores de Esôfago de Barrett, incluem: pirose, regurgitação e disfagia esofágica, além da associação com complicações da doença do refluxo gastroesofágico, como estenose, ulcerações e sangramento.<sup>7</sup>

Em pesquisa realizada sobre a prevalência e os aspectos clínico-epidemiológicos da metaplasia intestinal especializada de esôfago distal na doença do refluxo, concluíram que o Esôfago de Barrett foi mais relacionado ao sexo masculino (66,7%), idade média de 54 anos e associado à hérnia de hiato (80%).<sup>6</sup>

Estudos recentes demonstram que o aumento da duração do Esôfago de Barrett, o tamanho da hérnia de hiato e a gravidade do refluxo gastroesofágico podem estar associados ao risco de displasia de alto grau e adenocarcinoma.<sup>18</sup>

A observação endoscópica cuidadosa e a vigilância através de biópsias permitem um melhor controle da progressão sequencial da metaplasia intestinal-displasia-adenocarcinoma.<sup>1</sup>

Endoscopicamente, o Esôfago de Barrett é caracterizado pela presença de mucosa glandular no esôfago tubular acima da junção esofagogástrica. Histologicamente é caracterizado pela substituição do epitélio estratificado pavimentoso por epitélio colunar especializado com células calciformes, expresso como metaplasia intestinal.<sup>17</sup>

O aspecto endoscópico pode sugerir o diagnóstico de Esôfago de Barrett, porém é necessária a confirmação por meio de biópsia endoscópica. Num estudo sobre a prevalência de Esôfago de Barrett em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta, 73,7% apresentaram diagnóstico confirmado histologicamente.<sup>14</sup>

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital sob número 01/2009.

### Pacientes

Os pacientes selecionados foram submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta no Hospital Municipal de Contagem, Minas Gerais, entre maio de 2007 e fevereiro 2009.

A pesquisa incluiu os pacientes que preencheram os seguintes critérios: ter sido submetido à endoscopia digestiva alta no período entre maio de 2007 e fevereiro de 2009 e ter sido submetido à biópsia durante a realização da endoscopia digestiva.

### Metodologia estatística

Foram pesquisados 3813 laudos correspondentes à totalidade dos pacientes que foram submetidos à endoscopia digestiva alta no Hospital Municipal de Contagem e 307 laudos da totalidade de biópsias do esôfago realizadas no mesmo serviço.

Os dados foram tabulados no programa BR Office 2003. O GraphPad Software foi utilizado para cálculo do índice Kappa de concordância diagnóstica entre achados endoscópicos e histológicos.

A endoscopia digestiva alta foi indicada aos pacientes que apresentavam sintomas do trato digestivo alto, tais como pirose, regurgitação e/ou disfagia esofágica.

### Critérios endoscópicos e histológicos para detecção do Esôfago de Barrett

Os pacientes submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta receberam preparo prévio, respeitando o seguinte protocolo: jejum de doze horas, dimeticona gotas (via oral) cerca de 10 minutos antes do procedimento, anestesia com xylocaina spray em orofaringe e sedação endovenosa com midazolam e fentanil ou meperidina. O exame foi realizado com o equipamento vídeo endoscópico Fution HR250 e HR201 com magnificação digital. Os critérios de suspeição diagnóstica estavam relacionados ao aspecto róseo-avermelhado da mucosa associado a sintomas esofágicos, tais como pirose, regurgitação e/ou disfagia.

As biópsias foram encaminhadas ao laboratório de patologia onde, fixadas em lâminas, coradas por hematoxilina-eosina, seguido de análise histoquímica PAS-alcian blue pH 2,5. O critério diagnóstico utilizado foi a presença de epitélio colunar e metaplasia intestinal associados a células calciformes.

## RESULTADOS

Foram realizadas 3813 endoscopias digestivas alta num hospital terciário da região metropolitana de Belo Horizonte no período entre maio de 2007 e fevereiro de 2009. As alterações endoscópicas que permitiram a suspeição de Esôfago de Barrett estavam presentes em 88 (2,30%) pacientes, destes 71 (80,68%) tiveram diagnóstico confirmado histologicamente.

Dos 71 pacientes com achados endoscópicos e histológicos compatíveis com Esôfago de Barrett, 46 (64,79%) apresentaram hérnia de hiato associada e 56 (78,87%) apresentaram lesão inferior a três centímetros; o sexo mais acometido foi o masculino,



representando um total de 58 (81,69%) pacientes. A faixa etária dos pacientes com diagnóstico confirmado variou entre 15 e 91 anos (53 anos  $\pm$  16,5 desvio padrão).

No mesmo período, foram realizadas 307 biópsias de esôfago pelo serviço de endoscopia digestiva alta do referido hospital, destas 100 apresentaram achados histológicos positivos para Esôfago de Barrett, sendo que 71 (71%) haviam sido rastreados ao exame endoscópico e 29 (29%) não apresentaram critérios de suspeição endoscópica.

O índice Kappa de concordância diagnóstica entre o exame endoscópico e o histopatológico encontrado foi 0,65 e o intervalo de confiança variou entre 0,55 e 0,74 ( $p=0,047$ ). O número de concordância encontrado foi 71, sendo que o número de concordância esperado ao acaso seria 28,66. O número de concordância para exclusão de Esôfago de Barrett encontrado foi 190, sendo que o número de concordância para exclusão esperado ao acaso seria 147,66.

No presente estudo, a endoscopia digestiva alta apresentou sensibilidade de 71% e especificidade de 92% no rastreio do Esôfago de Barrett.

O valor preditivo positivo do exame endoscópico nesta população foi 0,61 (61%) e o valor preditivo negativo encontrado foi 0,39 (39%).

## DISCUSSÃO

Caum et al. (2003)<sup>6</sup>, ao estudar a prevalência e os aspectos clínico-epidemiológicos da metaplasia intestinal especializada de esôfago distal na doença do refluxo, encontraram resultado que se assemelha ao do presente estudo no que diz respeito a média de idade de acometimento da doença, porém há uma diferença nos resultados encontrados em ambos os trabalhos quanto à prevalência da associação à hérnia de hiato e em relação à prevalência do sexo mais acometido (Tabela 1).

**Tabela 1**

	Média de idade mais acometida	Prevalência de acometimento do sexo masculino	Prevalência da associação à hérnia de hiato
Caum et al (2003)	54 anos	66,7%	80%
Resultados do presente estudo	53 anos	81,69%	64,79%

O presente estudo encontrou uma prevalência dos casos de Esôfago de Barrett com suspeição à endoscopia digestiva alta de 2,30%, semelhante aos resultados de 2,0%, descritos por Lopes (2004) e Menéndez (1999),<sup>13,15</sup> em seus respectivos trabalhos.

A prevalência de Esôfago de Barrett no segmento curto encontrado foi de 78,87%, o que está de acordo com o resultado encontrado na literatura, em torno de 81,20%, segundo Wang (2006).<sup>19</sup>

Dos casos com suspeição endoscópica de Esôfago de Barrett, 80,68% foram confirmados histologicamente, resultado superior aos 73,7% descrito por Machado (2006).<sup>14</sup>

## CONCLUSÃO

A prevalência dos achados endoscópicos com suspeição de Esôfago de Barrett foi de 2,30%. A sensibilidade do exame endoscópico na detecção do Esôfago de Barrett foi de 71% e a especificidade foi de 92%. O valor preditivo positivo encontrado foi 0,61 (61%) e o valor preditivo negativo encontrado foi 0,39 (39%). O índice Kappa de concordância diagnóstica na detecção endoscópica de Esôfago de Barrett foi de 0,65, com intervalo de confiança entre 0,55 e 0,74. O Kappa de 0,65 é considerado "substancial" segundo Landis & Koch (1977).<sup>11</sup> Portanto, o presente estudo permitiu concluir que a endoscopia digestiva alta é um bom método para detectar Esôfago de Barrett, porém melhor para excluí-lo.

## REFERÊNCIAS

- Boyce, W. H. (2003). "Barrett esophagus: endoscopic findings and what to biopsy." *J Clin Gastroenterol* 36 (5 suppl): S6-18; discussion S26-8.
- Burdiles, P., A. Csendes, et al. (2003). "Progression from intestinal metaplasia to adenocarcinoma in Barrett esophagus: usefulness of endoscopic surveillance." *Rev Med Chil* 131 (6): 587-96.
- Buttar, N. S. e G. W. Falk (2001). "Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus." *Mayo Clin Proc* 76 (2): 226-34.
- Byard, R. W. (2007). "Barrett esophagus and unexpected death." *Am J Forensic Med Pathol* 28 (2): 147-9.
- Casson, A. G., L. Williams, et al. (2005). "Epidemiology and molecular biology of Barrett esophagus." *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 17 (4): 284-91.
- Caum, Leiber C. et al. Metaplasia intestinal especializada de esôfago distal na doença do refluxo gastroesofágico: prevalência e aspectos clínico-epidemiológicos. *Arq. Gastroenterol.* 2003, v. 40, n. 4, pp. 220-226.
- Dani, Renato Gastroenterologia Essencial 3ª edição, cap. 10, pp. 100-101. Editora Guanabara Koogan 2005.
- Freys, S. M., K. H. Fuchs, et al. (2000). "Epidemiology and pathophysiology of Barrett esophagus." *Zentralbl Chir* 125 (5): 406-13.
- Guillem, P. G. (2005). "How to make a Barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus." *Dig Dis Sci* 50 (3): 415-24.
- Kerkhof, M., J. G. Kusters, et al. (2007). "Biomarkers for risk stratification of neoplastic progression in Barrett esophagus." *Cell Oncol* 29 (6): 507-17.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174.
- Levine, M. S. (2005). "Barrett esophagus: update for radiologists." *Abdom Imaging* 30 (2): 133-41.
- Lopes, César Vivian et al. Displasia no Esôfago de Barrett - concordância intra e interobservador no diagnóstico histopatológico. *Arq. Gastroenterol.* 2004, v. 41, n. 2, pp. 79-83.
- Machado, Ronny de Souza Prevalência de Esôfago de Barrett em Pacientes submetidos à Endoscopia digestiva alta. *Bibliomed* 2006, Trabalho de Conclusão de Curso.
- Menéndez, Alberto García et al. Terapia de ablación en pacientes con esôfago de Barrett utilizando electrocuagulación con argón plasma: Experiencia preliminar en el Hospital Español de México. *Endoscopia (México)* 1999, pp. 151-154.
- Queiroga, Ricardo C et al. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(2): 173-178.
- Rodrigues, Maria Aparecida Marchesan Esôfago de Barrett e displasia: critérios diagnósticos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2004, pp. 185-191.
- Slehra, S. e P. Sharma (2003). "Barrett esophagus." *Curr Opin Gastroenterol* 19 (4): 387-93.
- Wang, W., Z. J. Zhang, et AL. (2006). "The prevalence, clinical and endoscopic characteristics of Barrett esophagus in Fujian." *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 45 (5): 393-5.

# Artigo Original

## Detecção de *Giardia intestinalis* pelo teste de impressão duodenal e infecção por *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes com sintomas digestivos

### *Giardia intestinalis* detected by biopsy imprint and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic children and adolescents

Francys Reis Silva Patrício<sup>1</sup>, Silvio Kazuo Ogata<sup>2</sup>, Norys Josefina Diaz<sup>3</sup>, Marisa Laranjeira<sup>4</sup>, Elisabete Kawakami<sup>5</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a presença de *Giardia intestinalis*, diagnosticada através do teste de impressão da mucosa duodenal em pacientes com dor abdominal. **Material e métodos:** Foram avaliados prospectivamente 33 pacientes consecutivos com queixa de dor abdominal e que realizaram exame parasitológico de fezes; durante a endoscopia digestiva alta foram coletadas biópsias de duodeno para o teste de impressão e análise microscópica, e de mucosa do antro para pesquisa do *H. pylori* (teste rápido da urease e histologia). **Resultados:** O teste da impressão da mucosa duodenal foi positiva para *Giardia intestinalis* em 9/33 pacientes (27,2%) e o *H. pylori* foi detectado em 21/33 (63,6%) pacientes, sendo 4/9 (44,4%) entre os pacientes infestados e 17/24 (70,8%) entre os não infestados por *Giardia intestinalis*. O exame parasitológico de fezes foi positivo em apenas 1/9 (11%) pacientes com o teste de impressão positivo; outros 3 pacientes apresentaram: *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba coli* e *Endolimax nana* e a biópsia duodenal para *Giardia intestinalis* foi positiva em 3/8 (37,5%). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que não há associação entre parasitoses e infecção por *Helicobacter pylori*, sendo o teste de impressão da mucosa duodenal útil no diagnóstico da infestação por *Giardia intestinalis* durante investigação de pacientes com sintomas dispépticos submetidos à endoscopia digestiva. No entanto, são necessários mais estudos com maior amostragem.

**Unitermos:** Teste de impressão duodenal, dor abdominal, *Giardia intestinalis*, *Helicobacter pylori*, crianças e adolescentes.

#### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the relationship between *Helicobacter pylori* infection and *Giardia intestinalis* infestation, diagnosed by duodenal imprint test, in patients with abdominal pain. **Material and methods:** Thirty three consecutive patients were prospectively evaluated by esophagogastroduodenoscopy and stool examination for ova and parasites. Duodenal biopsy was collected for imprint test and histological examination. *H. pylori* was diagnosed by histological examination of gastric antrum and rapid urease test. **Results:** Duodenal imprint test was positive for *Giardia intestinalis* in 9/33 patients (27.2%) and *H. pylori* was detected in 21/33 (63.6%) patients, 4/9 (44.4%) *Giardia intestinalis* positive patients and 17/24 (70.8%) *Giardia intestinalis* negative patients. Stool examination was positive in 1/9 (11%) patient with a positive duodenal imprint test, and another 3 patients presented *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba coli* e *Endolimax nana*. Duodenal histology was positive for *Giardia intestinalis* in 3/8 (37.5%). **Conclusion:** Our results suggested that there is no association between giardiasis and *Helicobacter pylori* infection. Duodenal imprint test was useful to diagnose *Giardia intestinalis* infestation in dyspeptic patients evaluated by esophagogastroduodenoscopy. Nevertheless, more studies with greater sampling are necessary.

**Keywords:** Duodenal imprint test, abdominal pain, *Giardia intestinalis*, *Helicobacter pylori*, children and adolescents.

1 - Professora associada doutora do Departamento de Patologia, UNIFESP/Campus São Paulo

2 - Médico assistente, Mestre da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, UNIFESP/ Campus São Paulo

3 - Mestre, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, UNIFESP/ Campus São Paulo

4 - Mestre, Professora Assistente da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC

5 - Professora associada doutora da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, UNIFESP/EPM

**Endereço para correspondência:**

Elisabete Kawakami – Rua Pedro de Toledo 441, Vila Clementino, São Paulo – SP, CEP: 04023-900 – Fone/FAX: 11-55795834  
elkawakami.dped@epm.br

Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo / Campus São Paulo

**Recebido em:** 04/02/2009 **Aprovação para publicação em:** 30/03/2010

## INTRODUÇÃO

A *Giardia intestinalis* é um parasita que habita porções altas do intestino delgado, preferencialmente o duodeno e jejuno,<sup>1</sup> mas pode ser detectado no estômago em situações de hipo ou acloridria gástrica,<sup>2,3</sup> assim como em biópsias de íleo terminal obtidas através de colonoscopia.<sup>4,5</sup> A giardiase pode ser assintomática ou cursar com quadros de diarreia aguda ou crônica, síndrome de má absorção ou sintomas dispépticos.<sup>6,7</sup> Apresenta alta prevalência nos países em desenvolvimento e em pessoas de camadas sociais menos favorecidas da população dos países desenvolvidos, provavelmente devido à sua relação com as condições precárias de saneamento básico.<sup>8,9,10</sup> No Brasil, a prevalência em crianças varia de 5,3 a 63,3%, dependendo da região e da população avaliadas.<sup>11,12,13</sup>

Por sua vez, a infecção por *Helicobacter pylori* é geralmente contraída na infância e a principal via de transmissão provavelmente é a fecal-oral à semelhança do que ocorre com as doenças parasitárias e diarreicas nos países em desenvolvimento.<sup>14,15</sup> Alguns estudos tentam demonstrar a associação entre a prevalência do *H. pylori* e a infestação parasitária ou mesmo com a infecção pelo vírus da hepatite A.<sup>16,17,18</sup>

A infestação com alguns parasitas, como os hematelmintos, desencadeia resposta imunológica do tipo Th2 semelhante à induzida pela vacinação coadjuvante que elimina a infecção por *H. pylori* em modelo animal.<sup>19</sup> A resposta imunológica à infecção por *H. pylori* é do tipo Th1 que, de acordo com evidências clínicas e experimentais, não é capaz de eliminar a bactéria.<sup>20</sup> Estudo experimental de Fox et al<sup>21</sup> mostrou que infecção concomitante com helmintos e *Helicobacter felis* em ratos reduz o desenvolvimento de gastrite atrófica, talvez pelo tipo de resposta imunológica Th2, o que diminuiria a reação Th1 induzida pelo *H. pylori*. Goodman et al<sup>16</sup> sugeriram que indivíduos com amebíase apresentam baixa prevalência de *H. pylori*. Torres et al,<sup>18</sup> relataram menor prevalência de *H. pylori* em adultos com infestação parasitária, mas não em crianças.

A pesquisa de cistos e trofozoítas de *Giardia intestinalis* em amostras fecais é considerada a técnica com maior falha diagnóstica (50%),<sup>22</sup> mesmo com a repetição dos exames devido à excreção intermitente dos parasitas. A tubagem duodenal apresenta sensibilidade de 83% e a biópsia duodenal endoscópica, apesar de sensível (100%), deve ser examinada com várias secções para pesquisa do parasita nos fragmentos, o que torna o exame bastante fastidioso. Alguns autores utilizam o escovado duodenal, via endoscópica<sup>23</sup> ou cordão encapsulado deglutido (Enterotest).<sup>24</sup> O teste de impressão da mucosa duodenal apresentou alta

sensibilidade (100%) em 12 crianças com diarreia,<sup>22</sup> é considerado método simples, de fácil execução e de alta eficácia, podendo ser recomendado na avaliação rotineira das biópsias intestinais.<sup>5,25,26</sup> Alguns estudos mostram a presença de *G. intestinalis* em biópsias duodenais de pacientes dispépticos,<sup>7</sup> indicando a investigação rotineira de giardiase em biópsias duodenais de locais com alta prevalência desta parasitose.<sup>24,27</sup>

O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar a relação entre a infecção por *H. pylori* e a presença de *Giardia intestinalis*, diagnosticada através do teste de impressão da mucosa duodenal em pacientes submetidos à esofagogastroduodenoscopia para investigação de dor abdominal.

## MATERIAL E MÉTODOS

O teste da impressão da mucosa duodenal foi realizado prospectivamente em 33 pacientes consecutivos, de ambos os sexos, que tiveram indicação de exame endoscópico para investigar sintomas dispépticos. Os dados clínicos foram coletados a partir de um questionário. Foram excluídos os pacientes que receberam medicamentos (antimicrobianos, derivados nitroimidazólicos e anti-helmínticos) que poderiam interferir nos resultados no mês anterior ao exame.

Foram obtidas de 2 a 4 biópsias da segunda porção duodenal para o teste de impressão e análise microscópica. Coletou-se também 2 fragmentos da mucosa do antro para pesquisa do *H. pylori*, sendo um para o teste rápido da urease não comercializado e outro para histologia com coloração HE e Giemsa modificado para detecção do *H. pylori*.

**Teste de impressão da mucosa duodenal:** Os fragmentos do duodeno foram colocados em uma lâmina de vidro com a superfície luminal voltada para baixo e tracionados delicadamente com uma agulha fina por uma extensão de cerca de 3 cm. A lâmina foi deixada em temperatura ambiente para secagem e em seguida imersa em solução fixadora contendo partes iguais de álcool absoluto e éter sulfúrico, e depois corada com o método de Giemsa modificado.<sup>12</sup> O fragmento de biópsia foi fixado em solução de formaldeído a 10% e o estudo anatomo-patológico foi feito com a coloração HE em 8 a 20 cortes.

**Exame parasitológico:** Foram obtidas amostras de fezes de cada paciente e a análise realizada através da técnica de centrifugação-flutuação com sulfato de zinco, que permite identificar a presença tanto de helmintos como de protozoários.

**ANÁLISE ESTATÍSTICA:** Foram utilizados o teste G de Cochran para comparar os três métodos, o teste de McNemar para compa-

rar os métodos dois a dois e o teste do Qui quadrado para análise das variáveis clínicas e associação com *Helicobacter pylori* no grupo de pacientes com e sem giardiase, utilizando-se o nível de significância de 5% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

A idade dos 33 pacientes variou de 3a 8m a 14a (média +/-DP= 10a 6m  $\pm$  2a 5m), M:F = 1,3:1. Os principais sintomas foram dor de localização epigástrica em 26/33 (78,8%) pacientes, tipo queimação em 21/33 (63,6%), noturna em 14 (42,4%), acompanhadas de náuseas em 21 (63,6%), vômitos em 15 (45,4%), plenitude gástrica em 14 (42,4%), palidez, anorexia, perda de peso em 12 (36,3%) e diarreia em 5 (15%).

O teste da impressão da mucosa duodenal foi positiva para *Giardia intestinalis* em 9 pacientes (27,2%), os sintomas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ).

O Hp foi detectado em 21/33 (63,6%) pacientes, sendo 4/9 (44,4%) entre os pacientes infestados e 17/24 (70,8%) entre os não infestados por *Giardia intestinalis*, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e infestação por *Giardia intestinalis*

<i>H. pylori</i>	+	-	Total
<i>Giardia</i>			
+	4	5	9
-	17	7	24
Total	21	12	33

$p > 0,05$

Processo inflamatório da mucosa gástrica ocorreu em 16/33 (48,4%) pacientes, entre os pacientes infestados por *Giardia intestinalis*, 4/9 pacientes (44,4%) apresentavam gastrite crônica com atividade, 3 deles também infectados por *Helicobacter pylori*, apenas um apresentava endoscopia normal com TRU e histologia negativas para o Hp, a idade destes pacientes variou de 5a 4m a 13a 6m (10a 5m  $\pm$  3a), M:F= 2:1. Entre os pacientes não infestados, 17/24 (70,8%) também apresentavam infecção por Hp, 14/17 (82,3%) com gastrite crônica ativa, 3 pacientes apesar de infectados apresentavam mucosa normal ou com gastrite crônica inativa. A idade destes pacientes variou de 3a 8m a 14a (10a 7m  $\pm$  2a 5m), M:F= 1,1:1.

O exame parasitológico de fezes resultou positivo em apenas 1/9 (11%) pacientes com o teste de impressão positivo; outros 3 pacientes apresentaram: *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba coli*

e *Endolimax nana*, e a biópsia duodenal para *Giardia intestinalis* foi positiva em 3/9 (37,5%). Todos os 24 pacientes com teste de impressão duodenal negativo apresentaram o exame parasitológico de fezes e a biópsia duodenal também negativos para giardiase. A análise da concordância através do teste de G de Cochran mostrou baixa concordância entre os três métodos ( $G = 11,5 - p = 0,0031$ ). Quando comparados dois a dois, a análise da concordância através do teste de McNemar mostrou que o exame parasitológico e a biópsia duodenal apresentaram concordância em 87,8% das amostras (qui quadrado= 1,00,  $p = 0,3173$ ), com a concordância em 81%, o teste de impressão e a biópsia duodenal (Qui quadrado= 6,  $p = 0,0143$ ) e em apenas 75% dos casos, o exame parasitológico de fezes e o teste de impressão (qui quadrado= 8,  $p = 0,0047$ ) apresentaram baixa concordância.

## DISCUSSÃO

Observamos a superioridade do teste da impressão da mucosa intestinal em relação à biópsia duodenal e ao exame parasitológico de fezes para diagnóstico da infestação por *Giardia intestinalis*. O teste de impressão duodenal foi descrito por Kamath & Murugassu<sup>22</sup> e Paerregaard & Hjelt<sup>28</sup> em material de biópsia jejunal obtido por cápsula de sucção em crianças portadoras de diarreia e má absorção. A eficácia deste método também foi demonstrada em pacientes adultos com sintomas dispépticos submetidos a exame endoscópico para diagnóstico de giardiase, obtendo-se cifras de positividade significativamente maiores em relação a outros métodos, como a biópsia e a tubagem duodenal.<sup>24,25</sup> A tubagem duodenal durante algum tempo foi considerada superior ao exame fecal, no entanto estudos posteriores mostram alta frequência de resultados falsos negativos,<sup>29,30</sup> além de ser difícil a coleta de material.<sup>31</sup>

A positividade da *G. intestinalis* na biópsia duodenal depende do número de cortes realizados para a sua pesquisa, sendo eficaz somente com muitos cortes. Kamath & Murugassu<sup>22</sup> obteve positividade em todos os casos, pesquisando em 90 cortes, o que torna o exame demorado e pouco prático. Utilizando cortes rotineiros, a positividade é baixa.<sup>27</sup> No nosso estudo, a positividade com 8 a 20 secções foi de 3/9 (33%) casos. A vantagem deste método para a detecção da parasitose é quando a *G. intestinalis* está situada nas criptas da mucosa intestinal e o resultado da impressão pode apresentar-se negativo. A colonização por aderência do trofozoíta na mucosa duodenal e jejunal pode acarretar alterações variadas da mucosa, sejam funcionais ou morfológicas com atrofia vilositária de graus variados levando a quadro de diarreia e má absorção intestinal.<sup>27</sup> Observamos infiltrado inflamatório aumentado em todos os casos de giardiase que, no entanto, poderia refletir

também um sobre crescimento microbiano que deve coexistir com a infestação.<sup>32</sup>

A relação entre a giardíase e sintomas dispépticos permanece controversa. Não observamos sintomas específicos nos nossos pacientes infestados. Em países onde predomina este parasita, 30% de pacientes adultos que foram submetidos a exame endoscópico por sintomas dispépticos apresentaram giardíase.<sup>24</sup> Achados macroscópicos têm sido estabelecidos por alguns autores<sup>33</sup> com aspecto de duodenite, descrevendo-se imagem típica de duodenite giardiásica<sup>34</sup> caracterizada por ponteados brancos,<sup>1</sup> conforme observado em um paciente que apresentou remissão clínica e endoscópica após tratamento da parasitose. Outros autores não encontraram alterações macroscópicas da mucosa duodenal à semelhança da maioria dos nossos pacientes. É difícil estabelecer uma relação causal entre a presença dos sintomas e a giardíase, sendo necessários mais estudos para elucidar a ação patogênica da *G. intestinalis* sobre a mucosa intestinal. Apesar de pacientes dispépticos apresentarem melhora da sintomatologia com a terapia, há necessidade de ensaios terapêuticos placebo controlados em pacientes dispépticos para se estabelecer o significado clínico desta parasitose ou a determinado tipo de cepa deste protozoário.

A prevalência da infecção por *H. pylori* em 63,6% dos indivíduos estudados indica o alto grau de contaminação ambiental a que estão submetidos, fator que sem dúvida favorece as infecções adquiridas por via fecal oral, caso das parasitoses e via mais provável da infecção por *H. pylori*. Observamos que em 44,4% dos pacientes com giardíase havia presença concomitante da infecção por *H. pylori*, contrastando com 70,8% em pacientes sem giardíase, similar ao observado por Yakoob et al,<sup>34</sup> que em estudo com adultos observou maior prevalência de infecção por *H. pylori* nos pacientes sem giardíase do que nos infestados (42% vs 54%). Nossos resultados sugerem que não há associação entre a infecção por *H. pylori* e a infestação por *G. intestinalis*, diferentemente do que sugerem os resultados de Moreira et al.<sup>17</sup>

A resposta imune adequada tem como objetivo a eliminação do patógeno, no entanto o *H. pylori* induz a uma resposta predominantemente Th1, enquanto as células Th2 estão praticamente ausentes, e isso leva a uma resposta imune inadequada que não consegue eliminar a bactéria<sup>20</sup> e induz a um processo inflamatório – gastrite crônica. A resposta Th2 está relacionada com proteção induzida pela imunização ativa com produção de anticorpos e, neste caso, a erradicação da bactéria. Pacientes com infestação parasitária apresentam um padrão predominantemente do tipo Th2<sup>19</sup> e especula-se que este fato favoreça a eliminação do

*H. pylori*, diminuindo sua prevalência em populações com alta prevalência de parasitose.<sup>16</sup>

O exame parasitológico fecal, apesar de ser um exame simples, de fácil execução, de baixo custo, apresenta resultados variáveis em sua positividade, com altas taxas de resultados falsamente negativos; mesmo em múltiplas amostras, o protozoário foi detectado em 30-65% dos casos.<sup>25,35</sup> A falta de positividade em pacientes parasitados poderia estar relacionada à eliminação periódica de cistos, e é mais detectada quanto maior é o número de amostras fecais. Parecem existir 3 padrões de excreção em crianças: alta excreção que resulta em exame parasitológico positivo, baixa excreção, com resultados negativos e uma forma mista.

Nossos resultados sugerem que não há associação entre parasitoses e infecção por *Helicobacter pylori*, sendo o teste de impressão da mucosa duodenal útil no diagnóstico da infestação por *Giardia intestinalis* durante investigação de pacientes com sintomas dispépticos submetidos à endoscopia digestiva. No entanto, são necessários mais estudos com maior amostragem.

## BIBLIOGRAFIA

- Bongioanni H, Mazzara MN, Lobo J, Mujica C, Romero R, Gabriel M. Duodenitis giardiásica: es factible el diagnóstico endoscópico? GEN. 1993;47:61-4.
- Berney DM, Rampton D, van der Walt JD. Giardiasis of the stomach. Postgrad Med J. 1994;70:237-8.
- Reynaert H, Fernandes E, Bourgain C, Smekens L, Devis G. Proton-pump inhibition and gastric giardiasis: a causal or casual association? J Gastroenterol. 1995;30:775-8.
- Gunasekaran TS & Hassall E. Giardiasis diagnosed at colonoscopy with ileoscopy. Am J Gastroenterol. 1996;91:407-8.
- Oberhuber G & Stolte M. Histologic detection of trophozoites of *Giardia lamblia* in the terminal ileum. Scand J Gastroenterol. 1995;30:905-8.
- Ish-Horowitz M, Korman SH, Shapiro M, Har-Even U, Tamir I, Strauss N et al. Asymptomatic giardiasis in children. Pediatr Infect Dis J. 1989;8:773-9.
- Oberhuber G & Stolte M. Symptoms in patients with giardiasis undergoing upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy. 1997;29:716-20.
- Furness BW, Beach MJ, Roberts JM. Giardiasis surveillance – United States, 1992-1997. MMWR CDC Surveil Summ. 2000;49:1-13.
- Mendoza D, Nuñez FA, Escobedo A, Pelayo L, Fernandez M, Torres D et al. Parasitosis intestinales em 4 círculos infantiles de San Miguel Padrón, Ciudad de La Habana, 1998. Rev Cuba Med Trop. 2002;53:189-93.
- Redlinger T, Corella-Barud V, Graham J, Galindo A, Avitia R, Cardenas V. Hyperendemic *Cryptosporidium* and *Giardia* in households lacking municipal sewer and water on the United States-Mexico border. Am J Trop Med Hyg. 2002;66:794-8.
- Berbert-Ferreira M & Costa-Cruz JM. Parasitas intestinais em lactentes de 4 a 12 meses, usuários das creches da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais. J Pediatr (Rio de J). 1995;71:219-22.
- Carneiro Filho M, Ferreira RF, Garcia CE. Incidência de enteroparasitas em crianças de Joinville (SC). J Bras Med. 1994;67:167-70.
- Newman RD, Moore SR, Lima AA, Nataro JP, Guerrant RL, Sears CL. A longitudinal study of *Giardia lamblia* infection in northeast Brazilian children. Trop Med Int Health. 2001;6:624-34.
- Feldman RA, Eccersley AJP, Hardie JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-infection ratio. Br Med Bull. 1998;54:39-53.

15. Pounder RE & Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:33-9.
16. Goodman KJ, Correa P, Tenganaux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O et al. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol.* 1996;144:290-9.
17. Moreira Jr ED, Nassri VB, Santos RS, Matos JF, Carvalho WA, Silvani CS et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis: Results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children. *World J Gastroenterol.* 2005;11:2759-63.
18. Torres J, Perez-Perez G, Ximenez C, Muñoz L, Camorlinga-Ponce M, Ramos F et al. The association of intestinal parasitosis and *H. pylori* infection in children and adults from a Mexican community with high prevalence of parasitosis. *Helicobacter.* 2003;8:179-85.
19. Spellberg B & Edwards JE Jr. Type 1 / type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2001;32:76-102.
20. Sommer F, Faller G, Konturek P, Kirchner T, Hahn EG, Zeus J et al. Antrum and corpus mucosa infiltrating CD4 (+) lymphocytes in *Helicobacter pylori* gastritis display a TH1 phenotype. *Infect Immun.* 1998;66:5543-6.
21. Fox JG, Lee A, Otto G, Taylor NS, Murphy JC. *Helicobacter felis* gastritis in gnotobiotic rats: an animal model of *Helicobacter pylori* gastritis. *Infect Immun.* 1991;59:786-91.
22. Kamath KR & Murugasu R. A comparative study of four methods for detecting *Giardia lamblia* in children with diarrheal disease and malabsorption. *Gastroenterology.* 1974;66:16-21.
23. Bending DW. Diagnosis of giardiasis in infants and children by endoscopic brush cytology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8:204-6.
24. Barros P, Bussalleu A, Tello R, Berríos J. Prevalencia de giardiasis en pacientes que son sometidos a gastroduodenoscopia. *Rev Gastroenterol Peru.* 1994;14:215-21.
25. Debongnie JC, Beyaert C, Legros G. Touch cytology, a useful diagnostic method for diagnosis of upper gastrointestinal tract infections. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1025-7.
26. Kori M, Gladish V, Ziv-Sokolovskaya N, Huszar M, Beer-Gabel M, Reifen R. The significance of routine duodenal biopsies in pediatric patients undergoing upper intestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37:39-41.
27. Oberhuber G, Kastner N, Stolte M. Giardiasis: a histologic analysis of 567 cases. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:48-51.
28. Paerregaard A & Hjelt K. Comparative study of four methods for detecting giardiasis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:807-8.
29. Goka AKJ, Rolston DDK, Mathan VI, Farthing MJG. The relative merits of faecal and duodenal juice microscopy in the diagnosis of giardiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84:66-7.
30. Suzuki HU, Morais MB, Medeiros EHGR, Corral JNE, Fagundes-Neto U. Limitação diagnóstica da pesquisa de trofozoítos da *Giardia lamblia* no aspirado duodenal. *Arq Gastroenterol.* 1994;31:69-74.
31. Ramirez FC, Clarridge JE, Heiser MC, Michaletz PA, Schwartz JT, Saeed ZA et al. A study of the frequency of recovery of unexpected *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium* from duodenal aspirates taken during routine upper endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:552-4.
32. Vega-Franco L, Meza-Camacho C, Romero JL, Bernal RM. Favorece la *Giardia lamblia* la proliferación intestinal de bacterias. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1986;43:618-21.
33. Maganda TG, Garcia-Carrizosa R, Ortiz-Ramirez EO, Lopez-Reyes R, Castaneda-Zuniga C, Velasco-Pena LA. Duodenitis por *Giardia lamblia*. *Rev Gastroenterol Méx.* 1981;46:11-5.
34. Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Hamid S, Shah HA et al. Giardiasis in patients with dyspeptic symptoms. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6667-70.
35. Burke JA. Giardiasis in childhood. *Am J Dis Child.* 1975;129:1304-10.

# Revisão de Literatura

## Papel da Endoscopia nas lesões Biliares Benignas

The role of endoscopy in benign biliary injuries

Everson L. A. Artifon<sup>1</sup>, Ricardo Sato Uemura<sup>2</sup>, Paulo Sakai<sup>3</sup>

### INTRODUÇÃO

O tratamento das lesões das vias biliares benignas sempre foi um desafio, sendo a cirurgia, tradicionalmente, a terapêutica de escolha. O desenvolvimento da tecnologia endoscópica nas últimas duas décadas tem oferecido uma opção segura à terapêutica cirúrgica das lesões das vias biliares.<sup>4,5</sup>

A terapêutica endoscópica contribui pela documentação imagiológica e intervenção definitiva, com resultados similares e em alguns casos melhores que o tratamento cirúrgico.<sup>12</sup>

Com a introdução da colecistectomia laparoscópica e o transplante hepático, a incidência das lesões biliares aumentou. As estenoses e fístulas biliares são mais frequentes no contexto pós-operatório, em pacientes jovens e na população ativa.

### ESTENOSES BENIGNAS

#### Etiologia e Diagnóstico

As principais causas de estenoses benignas são decorrentes de procedimentos cirúrgicos. As estenoses podem ocorrer secundárias à injúria intraoperatória, principalmente durante a colecistectomia laparoscópica.<sup>4,6</sup> As estenoses anastomóticas podem desenvolver após reconstruções do ducto biliar e transplante hepático (iatrogênica ou anastomoses difíceis) e colangite esclerosante primária (tabela 1), com o diagnóstico correlacionando-se muitas vezes com dados clínicos e laboratoriais. As estenoses benignas podem ocorrer em decorrência da pancreatite crônica, na qual pode ocasionar estenose da porção intrapancreática do ducto biliar. Outras causas de estenoses biliares benignas são a colangite esclerosante primária, colangites recorrentes, trauma abdominal, síndrome de Mirizzi, disfunção do esfíncter de Oddi e cisto de colédoco.

O diagnóstico da lesão de vias biliares deve ser minucioso antes da decisão terapêutica, especialmente diferenciando lesão maligna e benigna.<sup>19</sup> Após avaliação clínica e exames hematológicos e bioquímicos, incluindo testes de função hepática, o ultrassom transabdominal e a tomografia computadorizada são os exames utilizados, inicialmente, na avaliação das lesões biliares. A cintilografia hepatobiliar pode ser útil na identificação de processos obstrutivos. A colangiografia por ressonância magnética tem sido cada vez mais utilizada para avaliar a árvore biliar antes da realização do procedimento terapêutico. Em estudo com 44 pacientes, a colangiorrisonância detectou o nível de estenose em 96%, apresentando excelente correlação com a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Contudo, a localização precisa da lesão de acordo com a classificação de Bismuth foi de 74% e observou-se uma moderada concordância entre colangiorrisonância e CPRE para avaliação do tratamento cirúrgico, com sensibilidade de 84% e especificidade de 63%.<sup>4</sup>

Tabela 1 – Causas de estenoses benignas

<b>Pós-operatório, incluindo transplante hepático</b>
<b>Colangite esclerosante</b>
Primário
Secundário
<b>Doenças pancreáticas</b>
Pancreatite aguda
Pancreatite crônica
Pseudocisto
<b>Infecção / infestação</b>
Colangite recorrente
SIDA
Parasitas
<b>Congênitas</b>
Outros: trauma abdominal, hemangioma, radioterapia, sarcoidose, doença hepática policística

Adaptado de Gibbons, JC<sup>2</sup>

1- Professor Livre-Docente pela Universidade de São Paulo (USP) / Coordenador do Setor de Endoscopia Biliopancreática (CPRE) do Serviço de Endoscopia Digestiva do HCFMUSP / Chefe da Unidade de Endoscopia Biliopancreática (CPRE) e Ultrassonografia Endoscópica do Hospital Ana Costa-HAC, Santos-SP

2- Médico Endoscopista pelo HCFMUSP / Médico Assistente do Serviço de Endoscopia do Hospital Ana Costa (HAC), Santos-SP

3- Professor Livre-Docente pela Universidade de São Paulo (USP) / Diretor do Serviço de Endoscopia Digestiva do HCFMUSP

#### Endereço para correspondência:

Everson Luiz A. Artifon – Rua Teixeira da Silva, 34, CJ. 62 – CEP 01532-001 – São Paulo – SP E-mail: eartifon@terra.com.br

Recebido em: 24/03/2010 Aprovado para publicação em: 30/03/2010

### Estenose biliar pós-operatória

A lesão iatrogênica do ducto biliar é a causa mais comum das estenoses benignas. Ocorre frequentemente após colecistectomias nas cirurgias abertas de 0,1-0,5% e nas laparoscópicas de 0,25-1%. Embora os traumas cirúrgicos diretos sejam os responsáveis pela maioria das estenoses, outras possíveis causas são as lesões isquêmicas microvasculares após dissecação cirúrgica e inflamação adjacente ou uso de cauterização monopolar para hemostasia. Os sintomas clínicos são icterícia, dor epigástrica, calafrio e febre. A apresentação clínica depende do tipo de lesão e é dividida em dois grupos. Nos pacientes com fístula biliar sem dreno abdominal, a bile acumula no espaço sub-hepático formando coleção (bilioma) ou abscesso. Nesses pacientes sinais de sepse podem ocorrer. Geralmente, icterícia não é observada nesses pacientes porque colestase não está presente. No segundo grupo, pacientes com estenose biliar, a icterícia é sinal clínico dominante.<sup>1</sup> Os traumas operatórios são reconhecidos precocemente em 25% dos casos, mas podem ser descobertos até 20 anos após o procedimento inicial.<sup>5</sup> A radiofrequência utilizada em cirurgias hepáticas contribui com 1% das lesões detectáveis.

As estenoses pós-operatórias são classificadas por Bismuth-Strasberg (figura. 1): o tipo A correspondendo a extravasamento de bile do ducto menor em continuidade do ducto hepático comum; tipo B, divisão e clipagem do segmento do ducto hepático direito; tipo C, extravasamento de bile do segmento ducto hepático direito, sem comunicação com ducto hepático comum; tipo D, lesão lateral do ducto hepático comum; tipo E1, lesão circunferencial do ducto comum mais de 2cm da bifurcação; tipo E2, lesão circunferencial do ducto hepático comum menos de 2cm da bifurcação; tipo E3, lesão circunferencial no ducto hepático comum na bifurcação; tipo E4, estenose do sistema ductal hepático direito ou esquerdo; tipo E5, lesão combinada do ducto principal na bifurcação e segmento do ducto hepático direito. Outra clas-

sificação corresponde a Bismuth-Blumgart onde a lesão distante da confluência dos hepáticos caracteriza o tipo I; a lesão da confluência preservando a junção angular superior, o tipo II; lesão completa da confluência, o tipo III; e lesão da confluência e dos ductos hepáticos, tipo IV.<sup>6</sup>

As estenoses pós-operatórias mais frequentes estão localizadas abaixo do hilo. O tratamento cirúrgico com sucesso é de 73-90%. A morbidade varia de 7 a 26% e a mortalidade de 0 a 13%; a mortalidade maior tem sido relatada em pacientes com hipertensão portal. As estenoses recorrentes variam de 10-35% e estão associadas a fatores como tratamento cirúrgico prévio, cirrose, hipertensão portal, fístula biliar e idade avançada.<sup>3</sup>

O tratamento endoscópico inclui dilatação radial com catéteres balonados, colocação de próteses após estenose que devem ser trocadas de maneira gradual, tendo a permanência mínima de 3 meses quando ocorrerá cicatrização estável, levando a uma menor probabilidade de reestenoses deste segmento. A programação é de colocação de múltiplas próteses plásticas, de 2 a 4 e com manutenção de 6 a 12 meses. O controle deverá ser feito com 6 meses a 1 ano através de colangiorrressonância ou colangiografia endoscópica. Trata-se de um procedimento menos invasivo em relação ao procedimento cirúrgico.<sup>7</sup> O índice de sucesso está em torno de 70-80%, similar ao tratamento cirúrgico. Entretanto, é necessário um acompanhamento em longo prazo devido à ocorrência de complicações tardias e a possibilidade de lesão irreversível quando o tratamento não for realizado em tempo hábil. Geralmente, 80-90% das estenoses biliares podem ser tratadas inicialmente por endoscopia.<sup>7</sup> As características preditivas de falha são estenoses acima do hilo, estenoses longas, apresentação pós-cirúrgica tardia (>3 meses), variações anatômicas do trato gastrointestinal alto ou das vias biliares e condições clínicas gerais, afetando a segurança da sedação prolongada ou anestesia geral.<sup>7</sup>

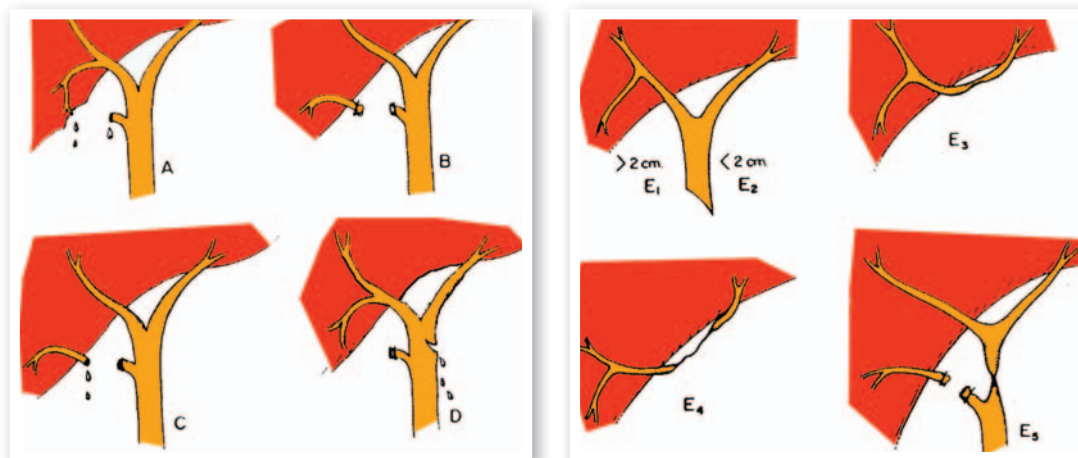


Figura 1 - Esquema da classificação de Bismuth-Strasberg



Por muitos anos, a prótese metálica autoexpansível era indicada apenas para tratamento definitivo (palição de tumores irremediáveis na junção bilio-pancreática), mas recentemente, esse paradigma tem sido reavaliado para patologias benignas, com uso de prótese parcial ou totalmente recoberta, que são potencialmente removíveis.<sup>8</sup>

Kahaleh et al<sup>9</sup> relataram que o uso de prótese metálica autoexpansível para estenose biliar benigna é possível, porém bastante controverso devido a fatores como: (1) calibre, geralmente fino, da via biliar; (2) estenose anelar, impedindo boa ancoragem da prótese, favorecendo a migração (14%) e sua localização Bismuth III e IV que, por razões anatômicas, prejudicariam a drenagem da via biliar contralateral. O uso dessas próteses em estenoses pós-transplante hepático teve melhores resultados devido à diferença de calibre da via biliar, com mais espaço para acomodar a prótese. Porém deve ser recomendado com cautela devido a alto risco de perfuração.

Artifon et al<sup>10</sup> publicaram, em 2009, estudo comparativo do uso de prótese metálica autoexpansível recoberta por material siliconizado vs passagem de múltiplas próteses plásticas em pacientes com lesão biliar pós-cirúrgica classificadas em Bismuth-Blumgart I (lesão além de 2cm da confluência dos ductos hepáticos). Verificou-se que a capacidade de recanalização biliar sustentada e custo foram significativamente favoráveis ao grupo prótese metálica. Neste, destaca-se também que a migração da prótese foi significativamente menor.

Artifon et al<sup>24,25</sup> descreveram, de modo pioneiro, a recanalização biliar em pacientes apresentando estenose biliar complexa e/ou completa, utilizando-se cateter agulhado. Por meio de uma punção intrabiliar, obtem-se a fistulização, seguida da passagem de próteses plásticas ou metálica recoberta. Os detalhes técnicos desta técnica estão nos arquivos do *DAVE Project da ASGE* e podem ser acessados pela mídia eletrônica. As próteses plásticas devem ficar no local por 6 meses a 1 ano, enquanto as metálicas por 3 meses. O autor recomenda o tempo máximo de 4 meses para a retirada da prótese metálica autoexpansível.

### Lesões biliares no transplante hepático

As complicações biliares após o transplante hepático variam de 7 a 34%. Estas complicações incluem fístula biliar, estenoses de anastomoses, estenoses difusas, coledocolitíase e colangite. A estenose da anastomose é geralmente secundária à técnica cirúrgica, ao passo que estenoses difusas da árvore biliar extra-hepática são devido à isquemia. A estenose intra e extra-hepática pode também ser secundária à isquemia arterial, associada à

trombose da artéria hepática. Outros fatores incluem prolongado tempo de isquemia fria, incompatibilidade do grupo ABO, infecção pelo CMV e rejeição.

Rerknimitr et al<sup>11</sup> estudaram retrospectivamente 367 pacientes submetidos a transplante hepático ortotópico com anastomose colédoco-coledociana e observou 24,5% de complicações biliares. As principais foram: estenose (45,5%), coledocolitíase (30,5%) e fístula biliar (18,1%). A terapêutica endoscópica obteve sucesso em todos pacientes com litíase e fístula biliar. Nos casos com estenose, a maioria encontrava-se no local da anastomose (78,2%) e o restante no ducto do doador. A dilatação com balão ou cateter dilatador, seguida de próteses com trocas em média de 3-5 meses foram realizadas com sucesso em 91% dos pacientes. As complicações da colangiografia endoscópica ocorreram em 8 pacientes e compreenderam: hemorragia, perfuração causada pelo fio guia ao nível da estenose, pancreatite e migração da prótese plástica. O estudo sugere que a colangiografia endoscópica identifica as anormalidades da árvore biliar e proporciona múltiplas opções terapêuticas.

Eckhoff et al<sup>12</sup> verificaram a ineficácia da CPRE na avaliação e manejo da elevação assintomática de enzimas hepáticas em pacientes submetidos a transplante hepático, sendo a biópsia hepática o método invasivo ideal nesses casos. Esta conclusão ocorreu após constatarem 96% de colangiografias normais em estudo retrospectivo de 400 pacientes.

Shah et al<sup>13</sup> avaliaram colangiografia endoscópica de rotina no acompanhamento pós-transplante hepático para o diagnóstico de complicações biliares. Este exame foi realizado em 89 dos 171 pacientes transplantados após 14 dias do procedimento cirúrgico. No subgrupo de pacientes com alterações das enzimas hepáticas ou suspeita de sepse, a colangiografia endoscópica foi positiva em 23% dos casos e apenas 3% nos pacientes pós-transplante sem alterações enzimáticas. A sensibilidade para detecção das complicações biliares foi de 53% e especificidade de 98%. Assim, o autor sugere que a colangiografia endoscópica deveria ser realizada em pacientes sintomáticos.

### Colangite esclerosante primária (CEP)

A colangiografia endoscópica é o exame de escolha para o diagnóstico de CEP.<sup>14</sup> Contudo, é importante reconhecer o risco de colonização bacteriana após injeção de contraste na árvore biliar parcialmente obstruída. Assim, a profilaxia antibiótica é necessária em todos os casos quando se objetiva evitar a sepse biliar, porém a drenagem biliar é de fundamental importância. A realização de escovados e/ou biópsias de qualquer estenose é importante para avaliar a presença de colangiocarcinoma.

Em pacientes com CEP deve-se ter o cuidado de avaliar com detalhe as áreas de estreitamento e irregularidades, pois estas regiões são passíveis de serem confundidas com colangiocarcinoma.

Stiehl et al<sup>15</sup> prospectivamente avaliaram 106 pacientes tratados com ácido ursodeoxicólico por mais de 13 anos e observaram o desenvolvimento de estenoses. Nesse período foram diagnosticados 52 pacientes com estenose biliar, sendo que em 5 pacientes foi necessário, além da dilatação endoscópica, passagem de prótese para manter drenagem da via biliar. As complicações observadas na CPRE foram: pancreatite (5,2%), colangite (3,3%) e perfuração do ducto biliar (0,5%). Este estudo conclui que o tratamento endoscópico permite postergar a conduta cirúrgica, porém, com a evolução da afecção, o transplante hepático torna-se a única opção de cura.

A contribuição da endoscopia biliopancreática no tratamento das deformidades biliares ocorridas na CEP inclui a drenagem através de próteses plásticas, bem como a coleta de material através de escovado citológico e biópsias com fórceps. A indicação de papilotomia deverá ser criteriosa em vista da ocorrência do refluxo duodeno biliar e suas consequências em longo prazo tal como colangite repetitiva, colangioesclerose e câncer biliar.<sup>16</sup>

### **Pancreatite crônica**

A estenose do ducto biliar comum está presente em 45% dos pacientes com pancreatite crônica e em muitos casos são assintomáticos. O maior temor da pancreatopatia crônica é a fibrose parenquimatosa cefálica, levando à estenose circunferencial e regular da porção intrapancreática do colédoco. A manifestação inicial é caracterizada por icterícia e dor abdominal, nestas condições já significando tradução clínica de estenose acentuada.<sup>17</sup>

Pacientes com pancreatopatia crônica ocasionalmente apresentam hepatopatia associada e esta leva ao cirurgião ter certa ressalva em uma conduta mais intervencionista. Este fato transfere ao endoscopista conduzir o tratamento inicial optando-se, na maioria das vezes, pela drenagem biliar com passagem de prótese plástica calibrosa pela estenose, porém em mais de 50% dos casos ocorre recidiva da estenose. Por isso, a anastomose cirúrgica bilio-entérica ainda é considerada o melhor tratamento definitivo nessa patologia.<sup>18</sup>

Catalano et al<sup>19</sup> compararam um grupo de pacientes com pancreatite crônica e estenose biliar tratado com prótese plástica biliar e outro grupo com várias próteses (4 – 5 próteses), sendo o último grupo superior por apresentar melhora mais rápida dos valores

laboratoriais, aumento do diâmetro da estenose e maior benefício a longo prazo.

## **FÍSTULA BILIAR**

### **Etiologia e diagnóstico**

A fístula biliar é uma das principais complicações após cirurgias hepatobiliares, apresentando aumento na incidência após o advento da colecistectomia laparoscópica e o transplante hepático. A incidência pode variar de 0,8 a 12% de acordo com a cirurgia. A fístula pode se originar na anastomose bilio-entérica, do coto ducto cístico, ductos biliares acessórios e do ducto de Luschka. As fistulas originárias do ducto cístico ocorrem pela clipegem deficiente, queda do clipe e necrose do ducto, relacionada à injúria térmica. Os cálculos biliares no ducto colédoco podem aumentar a pressão intraluminal e, conseqüentemente, promover a fístula biliar. Apesar da fístula biliar poder ser diagnosticada no intra-operatório, na maioria dos casos é suspeita no pós-operatório. O quadro clínico consiste em dor abdominal, icterícia leve e febre.

Inicialmente, deve ser realizado o ultrassom abdominal ou a tomografia computadorizada. A cintilografia hepatobiliar é um método não invasivo que permite investigar a possibilidade de fístula biliar. Outro método utilizado é a colangiografia por ressonância magnética. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é um importante método que permite avaliar o local da lesão além de permitir realizar a terapêutica necessária.

### **Tratamento**

O tratamento deve ser específico de acordo com as diferentes condições das fístulas. A terapêutica endoscópica está indicada nos casos de fístulas de baixo (menor que 500ml/dia) e médio (500ml a 1000ml/dia) débitos, lesão de curta extensão localizadas nas porções médio e distal da via biliar extra-hepática e pequena coleção localizada.<sup>20</sup>

O tratamento endoscópico consiste na realização de papilotomia, reduzindo a pressão da ducto biliar, direcionando o fluxo em direção distal, diminuindo o débito da fistular e, desta maneira, proporciona o fechamento da fístula.<sup>20,21</sup> A colocação de próteses biliares também auxilia na redução da pressão da via biliar, mantendo a perviedade transpapilar.<sup>22</sup>

Nos casos onde apresentam fístulas de alto débito, peritonite biliar e múltiplas coleções, o tratamento deverá ser preferencialmente cirúrgico.

**Tabela 2 – Critérios de opção ENDOSCÓPICA terapêutica da fistula biliar**

ENDOSCÓPICA	CIRÚRGICO
• Fistula de médio e baixo débito	• Fístulas refratárias e de alto débito
• Lesão de curta extensão	• Coleções múltiplas e localizadas
• Coleção pequena e localizada	• Peritonite biliar
• Localização biliar média e distal	• Lesões extensas e múltiplas
• Idosos e/ou comorbidades associadas	• Jovens

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente a um estreitamento biliar, devemos dispor de equipe multidisciplinar experiente em afecções biliopancreáticas, além de recursos imagenológicos capazes de nortear a melhor conduta terapêutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yeo CJ, Lillemoe KD, Ahrendt SA. Operative management of strictures and benign obstructive disorders of the bile duct. In: Zuidema GD, Yeo CJ, Orringer MB, editors. Shackelford's surgery of the alimentary tract 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2002: 247–61.
2. Gibbons JC, Williams SJ. Progress in the endoscopic management of benign biliary strictures. *J of Gastroenterol & Hepatol.* 1998;13:116-124.
3. Hall JG, Pappas TN. Current management of biliary strictures. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:1098–110.
4. Courbière M, Pilleul F, Henry L, Ponchon T, Touzet S, Valette PJ. Value of Magnetic Resonance Cholangiography in Benign and Malignant Biliary Stenosis: Comparative Study with Direct Cholangiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(3):315-20.
5. Gouma DJ, Obertop H. Management of bile duct injuries: treatment and long-term results. *Dig Surg.* 2002;19:117–122.
6. Bismuth H, Majno PE. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World J Surg.* 2001;25:1241–1244.
7. Vitale GC, Tran TC, Davis BR, Vitale M, Vitale D, Larson G. Endoscopic management of postcholecystectomy bile duct strictures. *J Am Coll Surg.* 2008;206:918–25.
8. Familiari P, Bulajic M, Mutignani M, Lee LS, Spera G, Spada C, Tringali A, Costamagna G. Endoscopic removal of malfunctioning biliary self-expandable metallic stents. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:903–910.
9. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, Brock A, Shami VM, De La Rue SA, Sundaram V, Tokar J, Adams RB, Yeaton P. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? (with video). *Gastrointest Endosc.* 2008;67:446–45.
10. Artifon ELA, Furuya C K, Kumar A, Silveira E, Sakai C, Elias M, Paione JB. A Prospective Randomized Trial and a Cost-Effectiveness Analysis of Plastic Versus Covered Self-Expandable Metal Stent in Patients with Benign Biliary Stricture. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(5): 136.
11. Rerknimitr R, Sherman S, Forgel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, Kwo P, Lehman GA. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocolocholeostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55:224-31.
12. Eckhoff DE, Baron TH, Blackard WG, Morgan DE, Crowe R, Sellers M, McGuire B, Contreras JL, Bynon JS. Role of ERCP in asymptomatic orthotopic liver transplant patients with abnormal liver enzymes. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:141- 4.
13. Shah SR, Dooley J, Agarwal R, Patch D, Burroughs AK, Rolles K, Davidson BR. Routine endoscopic retrograde cholangiography in the detection of

Nas lesões biliares benignas, a identificação da lesão e caracterização anatomopatológica são fundamentais para o planejamento terapêutico.

As lesões biliares pós-operatórias podem ser evitadas com o conhecimento da anatomia local e suas anormalidades.

As novas técnicas de recanalização biliar e uso de próteses metálicas autoexpansíveis em lesões benignas podem ser uma opção à cirurgia e devem ser realizadas por endoscopistas biliopancreáticos com experiência e com recursos de acessórios adequados. Estudos futuros nesta área contribuirão com a maior acurácia dos dados obtidos em estudos preliminares.

early biliary complications after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8:491–4.

14. Mendes FD, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8:195-211.
15. Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol.* 2002; 36:151–6.
16. Rudolph G, Gotthardt D, Klöters-Plachky P, Kulaksiz H, Rost D, Stiehl A. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2009;51(1):149-55.
17. Farnbacher MJ, Rabenstein T, Ell C, Hahn EG, Schneider HT. Is endoscopic drainage of the common bile duct stenoses in chronic pancreatitis up-to-date? *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1466–71.
18. Cahen DL, van Berkel AM, Oskam D, Rauws EA, Weverling GJ, Huibregtse K, Bruno MJ. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:103–8.
19. Catalano M, Linder J, George S, Alcocer E, Geenen JE. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60: 945-52.
20. Jabło'ska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(33): 4097-104.
21. Rieger R, Sulzbacher H, Woisetschlager R Schrenk P, Wayand W. Selective use of ERCP in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 1994; 18:900-4.
22. Vitale GC, Tran TC, Davis BR, Vitale M, Vitale D, Larson G. Endoscopic management of postcholecystectomy bile duct strictures. *J Am Coll Surg.* 2008;206:918–25.
23. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management, an attempt at consensus. *Gastrointest. Endosc.* 1991; 37: 383-93.
24. Artifon EL, Lopes T, Baracat R, Moura E, Sakai P. Endoscopic Recanalization Following Accidental Biliary Ligation or Complete Biliary Stenosis: A Case Series Using the Needle Puncture Access Technique. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010 ; 71 ( 5):102
25. Artifon EL, Aparicio DP , Couto DS , Cunha W, Brabo AM, Sakai C, Paione JB, Baracat R. An Interim Analysis on Biliary Recanalization Using a Needle Catheter and Temporary Covered Metal Stent Placement in Patients With Post Surgical CBD Complex Lesions . *Gastrointestinal Endoscopy* , 2010; 71 ( 5): 110

# Relato de Caso

## Tumores Gastrintestinais Derivados do Estroma: Relato de Caso Gastrointestinal stromal tumors: case report

Lucas Rezende Gomes<sup>1</sup>, Breno Xaia Martins Costa<sup>2</sup>, Eduardo Pinto Gomes<sup>3</sup>, Tarcísio Versiani Filho<sup>4</sup>, João Batista Campos<sup>5</sup>  
Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Júlia Kubitschek, Rede Fhemig, Belo Horizonte-MG.

### SUMMARY

This work aims to report a rare case of multiple GIST (gastrointestinal stromal tumor) in a 16-year-old patient. The patient had a gastrointestinal hemorrhage (melena). The investigation made through upper gastrointestinal endoscopy, computerized tomography and endoscopic ultrasound scan suggested a gastrointestinal stromal tumor. The laparotomy confirmed the suspicion about GIST, and other lesions were found in the small intestine. The anatomopathological analysis confirmed the GIST diagnosis in the pieces with positive results for CD117 (C-kit) and CD34. The case attracts attention for presenting a rare tumor correspondent to less than 1% of digestive neoplasia; moreover, the tumor is commonly found as unique occurring in 60-years old patients on average.

### RESUMO

Os autores relatam o caso raro de um GIST (Tumor Estromal Gastrointestinal) múltiplo em um paciente de 16 anos. O paciente apresentou-se com quadro de hemorragia digestiva (melena). A investigação com endoscopia digestiva alta, tomografia computadorizada e ultra-som endoscópico sugeriu tumor estromal gástrico. A laparotomia apoiou a suspeita e evidenciou outras lesões em intestino delgado. O anátomo-patológico confirmou o GIST nas peças com expressão positiva para CD117 (c-Kit) e CD34. O caso chama atenção porque além do GIST ser um tumor raro, correspondente a menos de 1% das neoplasias digestivas, ele aparece na maioria das vezes como tumor único e em pacientes com média de idade de 60 anos.

### INTRODUÇÃO

Os tumores estromais gastrintestinais (GIST) são raros, correspondendo a menos de 1% das neoplasias digestivas. Entretanto,

compreendem o tipo mais comum de câncer não-epitelial do trato digestivo. A idade média do diagnóstico é aos 60 anos, com acometimento predominante do estômago e intestino delgado. Os sintomas principais são dor abdominal e hemorragia digestiva. O diagnóstico é confirmado através do estudo histológico e imuno-histoquímico, com pesquisa do CD-117. O tratamento é preferencialmente cirúrgico. A introdução do imatinib trouxe grande avanço na abordagem dos casos avançados. Os autores apresentam um caso de GIST descoberto após episódio de hemorragia digestiva, com tratamento cirúrgico efetivo.

### RELATO DO CASO

C.M.S., masculino, 16 anos, feoderma, internado com melena há três dias e repercussão hemodinâmica. Feita ressuscitação volêmica, sendo encaminhado para endoscopia digestiva alta (Figura 1) que evidenciou, na pequena curvatura gástrica, em corpo alto, lesão arredondada, medindo cerca de 3cm, coberta por músculo liso e elástico, mas que no ápice apresentava sangramento ativo. Feita hemostasia. Realizados outros exames de imagem, TC abdome (Figura 2) e US endoscópico, que confirmaram presença de lesão endogástrica, porém sem sinais de linfadenomegalia ou acometimento de outros órgãos. Submetido à laparotomia, com realização de gastrectomia total (Figura 3), enterectomia segmentar por lesão nodular a 60cm do Treitz, exérese de duas lesões aparentemente diverticulares no delgado e reconstrução em Y de Roux. Evoluiu favoravelmente, liberada nutrição enteral no 2º DPO e dieta oral no 4º DPO, recebendo alta hospitalar.

Estudo histológico das peças afirmando que os achados são sugestivos de GIST. Análise imuno-histoquímica concluiu que se trata de tumores estromais gastrintestinais, com expressão dos marcadores CD117 (c-kit) e CD34.

1. Médico Residente de Cirurgia Geral do Hospital Júlia Kubitschek da Rede FHEMIG. Belo Horizonte – MG

2. Médico Residente de Cirurgia Geral e do Trauma do Hospital João XXIII da Rede FHEMIG. Belo Horizonte – MG

3. Cirurgião Geral e Membro da Equipe de Cirurgia Geral do Hospital Júlia Kubitschek da Rede FHEMIG. Belo Horizonte – MG

4. Cirurgião Geral, Membro das Equipes de Cirurgia Geral dos Hospitais Júlia Kubitschek e João XXIII da Rede FHEMIG e Professor de Clínica Cirúrgica da UNIFENAS-BH. Belo Horizonte –MG

5. Endoscopista, Cirurgião Geral, Membro da Equipe de Cirurgia Geral do Hospital Júlia Kubitschek da Rede Fhemig e Professor de Clínica Cirúrgica da UNIFENAS-BH. Belo Horizonte –MG

#### Endereço para Correspondência:

Lucas Rezende Gomes –, Rua Doutor Célio Andrade, 166, apto 302, Bairro Buritis – 30575-265 – Belo Horizonte-MG.  
e-mail: lrgbh@ig.com.br

Recebido em: 20/12/2009 Aprovado para publicação em: 30/03/2010

## DISCUSSÃO

Trata-se de um GIST múltiplo, com acometimento gástrico e intestinal, em paciente jovem, apresentando-se como hemorragia digestiva. Após extensa propedêutica com fins diagnósticos e de estadiamento, o paciente foi submetido à cirurgia curativa.

Os GISTs podem ser assintomáticos em 30% dos pacientes, porém a hemorragia digestiva ocorre em até 50% dos casos, sendo o sintoma mais comum. A avaliação diagnóstica é baseada em métodos de imagem, com papel especial para a endoscopia. Entretanto, o estudo histológico e imuno-histoquímico é fundamental.

A ressecção cirúrgica é o tratamento mais efetivo, com taxas de sobrevivência em 5 anos de 28 a 65%. A radioquimioterapia não é opção satisfatória. Tem se utilizado o imatinib, um inibidor da enzima tirosinoquinase, principalmente nos casos avançados, inoperáveis ou metastáticos.

A agressividade da doença está relacionada ao tamanho e profundidade do tumor, ao número de mitoses por campo e à presença de metástases ao diagnóstico.

O paciente foi acompanhado no pós-operatório por equipes de cirurgia geral e oncologia, sendo optado pela não administração do imatinib.

## CONCLUSÃO

Os tumores gastrintestinais derivados do estroma são uma entidade patológica nova e crescente. Representam um desafio devido à dificuldade diagnóstica, requerendo cooperação entre diversas especialidades médicas.

Assim, trata-se de doença que desperta enorme interesse para a medicina, especialmente oncologia, gastroenterologia e cirurgia, pois a constante atualização do conhecimento permite estabelecer melhores estratégias diagnósticas e terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. Tópicos em Gastroenterologia: câncer do aparelho digestivo. Vol. 12. 2002.
2. Fletcher, CD, Berman, JJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Int. J. Surg. Pathol.* 2002; 10:81.
3. Din, OS, Woll, PJ, et al. Treatment of gastrointestinal stromal tumors: focus on imatinibe mesylate. *Ther. Clin. R. Manag.* 2008; 4(1), 149-162.
4. Bórquez Ma P, Neveu C R. Gastrintestinal Stromal Tumors: an update. *Rev Med Chil.* 2008 Jul;136(7):921-9.
5. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, et al. Clinical Practice Guidelines for Gastrintestinal Stromal Tumors in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2008 Oct;13(5):416-30.
6. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed.; CHAPTER 29 - Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). 2006

Figura 1



Figura 2



Figura 3



# Relato de caso

## Gastroenterite eosinofílica: relato de caso Eosinophilic gastroenteritis: case report

Charlene Troiani<sup>1</sup>, Michel Ulloffo do Nascimento<sup>2</sup>, Karen Fadul Maia<sup>3</sup>, Paula Andréia Martins Carrilho<sup>4</sup> e Fernando Spinosa Sesti<sup>5</sup>

*Serviços de Clínica Médica e Gastroenterologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, SP*

### RESUMO

A gastroenterite eosinofílica é uma doença rara, de etiologia desconhecida, com infiltração eosinofílica da parede gastrointestinal a uma profundidade variável e diversas manifestações gastrointestinais. Relatamos o caso de um homem de 37 anos admitido com queixa aguda de dor abdominal e vômitos biliares. Tratava-se de uma gastroenterite eosinofílica, com infiltração predominante da camada muscular (submucosa e lâmina própria), que respondeu a um curso de corticoide em doses baixas, estando assintomático até o momento em que se relatou o caso.

**Unitermos:** Gastroenterite eosinofílica. Eosinofilia intensa. Enterite eosinofílica. Gastroenterocolite eosinofílica.

### SUMMARY

Eosinophilic gastroenteritis is a rare disease of unknown etiology, with eosinophilic infiltration of the gastrointestinal wall to a depth variable and various gastrointestinal symptoms. We report the case of a 37 year old man admitted with complaints of acute abdominal pain and vomiting bile. It was an eosinophilic gastroenteritis with predominant infiltration of the muscle layer (submucosa and lamina propria), which responded to a course of steroids in low doses, with no symptoms until the time it was reported the case.

**Keywords:** Eosinophilic gastroenteritis. Intense eosinophilia. Eosinophilic enteritis. Gastroenterocolitis eosinophilic.

### INTRODUÇÃO

A gastroenterite eosinofílica é uma doença inflamatória crônica rara de etiologia desconhecida, caracterizada por infiltrado eosinofílico na parede do trato gastrointestinal, com várias manifestações gastrointestinais.<sup>1-7</sup>

Provavelmente tem origem imuno-alérgica e pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal. Recentemente tem sido descrito um aumento na incidência da variante esofágica e o acometimento ileocolônico é raro. As manifestações clínicas e a gravidade do quadro clínico dependem do órgão e a profundidade de parede (camada) afetados.<sup>3-4,8</sup>

Como a apresentação clínica e achados radiológicos são inespecíficos, o diagnóstico exige um índice elevado da suspeita e da exclusão de vários distúrbios que estão associados à eosinofilia periférica, apresentando grande variedade de critérios de diagnóstico.<sup>6-7</sup>

O diagnóstico é confirmado através da demonstração de eosinofilia tecidual proeminente na histopatologia obtida por biópsia do segmento suspeito do trato gastrointestinal, após afastar outras causas. As recomendações de tratamento com base em dados retrospectivos em estudos não controlados e opiniões de especialistas seriam a utilização de dietas restritas, corticosteroides, antagonistas dos receptores dos leucotrienos e estabilizadores de mastócitos. Muitas questões permanecem sem resposta no que diz respeito à história natural, a duração ideal da terapia, esteroides mais seguros para o uso prolongado e os meios para acompanhamento.<sup>9-10</sup>

Pouco se sabe sobre a história natural das doenças gastrointestinais eosinofílicas, ressaltando a necessidade de estudos a longo prazo do acompanhamento de pacientes com esses transtornos.<sup>10</sup>

### RELATO DO CASO

Paciente com 37 anos, masculino, branco, comerciante, natural e procedente de Presidente Prudente-SP foi atendido em nosso serviço com queixa de dor abdominal há 1 dia, tipo cólica, de forte intensidade, com irradiação para o dorso, difusa, sem fatores de melhora e com piora há 1 hora. Concomitantemente apresentava náuseas e

1- Acadêmica do 6º ano de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE

2- Médico residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Regional de Presidente Prudente

3- Médica estagiária do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Centro de Estudos de Diagnóstico por Imagem Dr Waldir Maymone – CEDIMA

4- Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hemoterapia e Hematologia Clínica

5- Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia e Mestre em Gastroenterologia pelo HSPE-FMO

**Endereço para correspondência:**

Rua Victório Scapin, 242 - Centro - CEP 19280-000 - Teodoro Sampaio-SP. Tel.: (18) 8144-1575. E-mail: charlenetroiani@hotmail.com

**Recebido em:** 26/12/2009 **Aprovado para publicação:** 30/03/2010

vômitos biliares, negando febre e estando os demais aparelhos sem queixas. Não apresentava comorbidades ou internações anteriores e negava hábitos e vícios.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, eupnéico, descorado +/4+, desidratado +/4+, afebril, anictérico e acianótico. Os sinais vitais estavam normais. Aparelhos respiratório e cardiovascular sem alterações. O abdome estava semi-globoso, tenso, ruídos hidroaéreos aumentados ++/4+, sem visceromegalia, doloroso a palpação superficial e profunda difusamente, sem descompressão brusca dolorosa.

Dos exames laboratoriais destacam-se a confirmação de eosinofilia severa (30% dos leucócitos totais que eram de 14900 células/mm<sup>3</sup>) e IgE total elevado (324,0 U/mL). Eritrograma e plaquetograma sem alterações. Revelaram ainda potássio sérico discretamente diminuído (3,2 mEq/L) e glicemia de jejum de 140 mg/dl. As transaminases hepáticas, enzimas canaliculares, bilirrubinas total e frações, albumina, amilase, função renal e sódio sérico dentro dos parâmetros da normalidade. No exame de urina I de positivo apenas corpos cetônicos (+/4+) e a urocultura estava negativa.

Durante a internação hospitalar começou a apresentar diarreia líquida amarelada (6 episódios/dia), com aumento do volume abdominal e piora do quadro clínico. Iniciado ciprofloxacino 400mg 12/12h, metronidazol 500mg 8/8h e sintomáticos. As 3 amostras do parasitológico e a cultura de fezes foram negativos.

Foi submetido a exames complementares onde observaram-se

- 1) na ultrassonografia de abdome superior: sinais de esteatose hepática com prováveis áreas de preservação junto ao leito da vesícula biliar e no segmento lateral do lobo esquerdo, e moderada quantidade de líquido livre intracavitário;
- 2) na videolaparoscopia: várias sufusões hemorrágicas com cerca de 2 cm de diâmetro em toda extensão do intestino delgado e cólon;
- 3) no citopatológico oncótico de líquido peritoneal: efusão peritoneal hemorrágica rica em eosinófilos e ausência de células malignas;
- 4) na tomografia computadorizada de abdome total (Figura 1): espessamento difuso de alças intestinais com aspecto de delgado, cólon ascendente e transverso, moderada ascite e discreto derrame pleural à direita;
- 5) na videoesofagogastroduodenoscopia (Figura 2): enterite, gastrite enantematosa exsudativa antral grau leve e pesquisa de *Helicobacter pylori* negativo;

6) na videocolonosopia (Figura 3): em íleo terminal e todos os segmentos colônicos erosões planas hiperêmicas;

7) no exame anátomo-patológico: córion com moderado grau de edema, congestão, além de intenso infiltrado eosinofílico difuso entremeado por raros linfócitos e macrófagos, com formação de agregados múltiplos, interessando à submucosa e lâmina própria, às vezes comprometendo glândulas mucosas e sem sinal de malignidade.

Feito o diagnóstico de gastroenterite eosinofílica foi iniciado prednisona 40 mg/dia via oral. No leucograma seguinte não foram observados eosinófilos ao percorrer as lâminas. O paciente recebeu alta em bom estado geral em uso de corticoide via oral e foi encaminhado para acompanhamento ambulatorial, estando assintomático até o momento em que se relatou o caso.

## DISCUSSÃO

A característica importante neste caso de gastroenterite eosinofílica é o número extremamente elevado de eosinófilos no sangue periférico, além do comprometimento predominante da camada muscular com manifestações comuns nos envoltórios de mucosa (dor abdominal e vômitos) e serosa (ascite).

A doença afeta todas as raças e qualquer faixa etária da infância à velhice, embora em adultos, geralmente se apresenta na terceira a quinta década de vida e relata-se ser mais comuns em homens em uma proporção de 3:25.<sup>8,11-12</sup>

A gastroenterite eosinofílica é uma doença rara, que foi primeiramente relatada por Kaijser em 1937.<sup>13</sup> Com base no envolvimento predominante, Klein et al (1970) e Talley et al (1990) classificaram a gastroenterite eosinofílica em mucosa, submucosa (muscular) e serosa. O envolvimento de diferentes camadas geralmente dá origem a diferentes manifestações clínicas.<sup>14-15</sup> Doença das mucosas é a mais comum (25%-100%) e apresenta-se com náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, perda de peso, sangramento, enteropatia perdedora de proteínas ou má absorção. Doença muscular é a segunda mais comum (13%-70%) e apresenta-se com sintomas intermitentes de obstrução e complicações, como perfuração ou aspiração. Doença serosa é a menos comum (12%-40%) e apresenta-se geralmente com peritonite e ascite eosinofílica.<sup>5,8-9,11-12</sup> Nosso paciente apresentou comprometimento predominante muscular, entretanto com manifestação de dor abdominal, mais comum no envolvimento de mucosa. Ascite foi observada em exames complementares e esta costuma estar presente no envolvimento da camada serosa.<sup>4,6</sup>

No envolvimento da camada muscular e serosa também foi descrita, muitas vezes presente, a participação concomitante da mucosa,<sup>14</sup> o que pode explicar as queixas apresentadas.

A gastroenterite eosinofílica apesar de sua ocorrência incomum, embora a incidência esteja em aumento,<sup>3</sup> é um dos mais importantes distúrbios gastrointestinais primários eosinofílicos, e mais comumente se apresenta com dor abdominal.<sup>9</sup> Em pacientes com dor abdominal característica que não respondem ao tratamento convencional, doenças raras como gastroenterite eosinofílica devem ser consideradas.<sup>16</sup>

Alergias a determinados alimentos ou anomalias imunológicas têm sido estudadas como sua etiologia.<sup>4</sup> Uma história de atopia e alergias pode estar presente em 25-75% dos casos.<sup>9,17</sup> Entretanto, alguns pesquisadores<sup>18-19</sup> têm demonstrado que a etiologia desse distúrbio não está associado a reações alérgicas, corroborando com o caso relatado, pois o paciente não apresentava história de alergia.

O *Helicobacter pylori* não parece desempenhar um papel significativo na etiopatogenia desse transtorno.<sup>20</sup> A pesquisa de *Helicobacter* através da videoesofagogastroduodenoscopia do paciente foi negativa.

Não existe um número fixo de eosinófilos, que podem ser usados como um critério de corte para definir a doença.<sup>21</sup> Por não estarem bem padronizados pode dificultar a definição do quadro. Além disso, o processo inflamatório eosinofílico pode ser irregular ou difuso e a detecção do infiltrado eosinofílico pode variar dependendo do método de fixação da biópsia.<sup>22</sup> Concomitantemente a significativa eosinofilia periférica pode ocorrer aumento da imunoglobulina E (IgE),<sup>16,22-23</sup> condição observada no nosso estudo. Pode ainda não ocorrer eosinofilia periférica.<sup>5</sup> Em estudo recente onde foram relatados 5 casos de gastroenterite eosinofílica, a contagem periférica de eosinófilos foi elevada em todos casos e muito alta em 40% desses casos.<sup>24</sup> Eosinofilia periférica tem sido relatada em até 80% dos casos.<sup>5,8-9,11-12,15</sup> Pacientes com doença predominantemente serosa tem maior contagem absoluta de eosinófilos (média 8000/dL) do que pacientes com doença das mucosas (média 2000/dL) e da camada muscular (média 1000/dL).<sup>25-26</sup> Nosso paciente apresentou 4470 eosinófilos/dL. O nível sérico de IgE foi elevado, fato observado em 66% dos casos relatados de um estudo.<sup>24</sup>

Talley et al (1990) identificaram três principais critérios de diagnóstico: (1) a presença de sintomas gastrointestinais, (2) biópsias demonstrando infiltração eosinofílica de uma ou mais áreas do trato gastrointestinal e (3) sem evidência de parasitas ou doença extra-intestinais.<sup>15</sup>

A tomografia computadorizada revelou espessamento difuso das alças intestinais e ascite. O exame citopatológico oncológico do líquido peritoneal apresentou efusão peritoneal hemorrágica rica em eosinófilos e ausência de células malignas. A biópsia mostrou intensa infiltração eosinofílica difusa na camada muscular. Por isso e após a exclusão de outras doenças que têm características semelhantes, como infecção parasitária e induzida por drogas, o diagnóstico de gastroenterite eosinofílica foi estabelecido.

Os esteroides são a base do tratamento e cerca de 80-90% respondem a esta terapia.<sup>2,24</sup> O tratamento com baixa dose de prednisolona conduziu à remissão da eosinofilia, das queixas e da infiltração eosinofílica, fato também observado em outros estudos.<sup>3,5,13,20,23</sup>

A remissão costuma persistir após a conclusão do tratamento com prednisolona.<sup>20</sup> Outros medicamentos têm sido utilizados, mas a eficácia ainda requer definição. Os medicamentos são usados empiricamente baseados na observação e experiência clínica, devido à raridade de ensaios de tratamento e por não ter controles disponíveis.<sup>22</sup>

## CONCLUSÃO

A gastroenterite eosinofílica apresenta grandes diversidades quanto suas manifestações clínicas e segmento acometido. Entretanto, a resposta ao tratamento, a evolução clínica e o prognóstico da doença, em geral, são bons. As características clínicas relatadas são compatíveis com a literatura e assegura a necessidade de estabelecerem-se critérios diagnósticos como diretrizes capazes de sistematizar o atendimento, realizando-se diagnóstico precoce e intervenção adequada destinados a melhorar a qualidade de vida dessas pessoas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Freeman HJ. Longstanding eosinophilic gastroenteritis of more than 20 years. *Can J Gastroenterol* 2009;23(9):632-4.
- Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, Ruebner BH. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2156-61.
- Doggui MH, Ben Yaghlène L, Mohsni S, Mestiri A, Bouguassas W, Ksantini I. Eosinophilic gastroenteritis with ascites: a case report. *Tunis Med* 2008;86(6):600-3.
- González-Huezo M, Ruiz-Mejía R, Rosales-Solis A, Carrillo-Ponce C. Primary sclerosing cholangitis of small ducts, associated with eosinophilic gastroenteritis. Case report and literature review. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73(4):242-6.
- Yun MY, Cho YU, Park IS, Choi SK, Kim SJ, Shin SH, Kim KR. Eosinophilic gastroenteritis presenting as small bowel obstruction: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007;13(11):1758-60.
- Zhou HB, Chen JM, Du Q. Eosinophilic gastroenteritis with ascites and hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol* 2007;13(8):1303-5.
- Baig MA, Qadir A, Rasheed J. A review of eosinophilic gastroenteritis. *J Natl Med Assoc* 2006;98(10):1616-9.
- Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37(2):333-48.



9. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(2):177-98.
10. Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(1):53-63.
11. Daneshjoo R, J Talley N. Eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:366-72.
12. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol* 2003;9:2813-6.
13. Hai-Bo Zhou, Jin-Ming Chen, Qin Du. Eosinophilic astroenteritis with ascites and hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol* 2007;13(8):1303-5.
14. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:299-319.
15. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-58.
16. Ayyub M, Almenawi L, Mogharbel MH. Eosinophilic gastritis; an unusual and overlooked cause of chronic abdominal pain. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007;19(4):127-30.
17. Jyonouchi S, Brown-Whitehorn TA, Spergel JM. Association of eosinophilic gastrointestinal disorders with other atopic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(1):85-97.
18. Seibold F. Food-induced immune responses as origin of bowel disease? *Digestion* 2005;71:251-60.
19. Barbie DA, Mangi AA, Lauwers GY. Eosinophilic gastroenteritis associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:883-6.
20. Fritsch J, Krugel V, Aigner T, Pluta L, Schutz A. Eosinophilic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication. *Z Gastroenterol* 2008;46(12):1372-5.
21. Mueller S. Classification of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22(3):425-40.
22. Freeman HJ. Adult eosinophilic gastroenteritis and hypereosinophilic syndromes. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6771-3.
23. Hirashima Y, Kitajima K, Sugi S, Kagawa K, Murakami K, Fujioka T, Kumamoto T. Eosinophilic gastroenteritis in the esophagus, stomach, and small intestine in a patient with a choking feeling in the esophagus. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2007;104(5):660-5.
24. Rafiq A Sheikh, Thomas P Prindiville, R Erick Pecha, Boris H Ruebner. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: Case series and review of literature. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2156-61.
25. Maeshima A, Murakami H, Sadakata H, Saitoh T, Matsushima T, Tamura J, Karasawa M, Naruse T. Eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis. *J Med* 1997;28:265-72.
26. Euscher E, Vaswani K, Frankel W. Eosinophilic pancreatitis: a rare entity that can mimic a pancreatic neoplasm. *Ann Diagn Pathol* 2000;4:379-85.



Figura 1 - Tomografia computadorizada de abdome total, apresentando espessamento difuso de alças intestinais, moderada ascite e discreto derrame pleural à direita

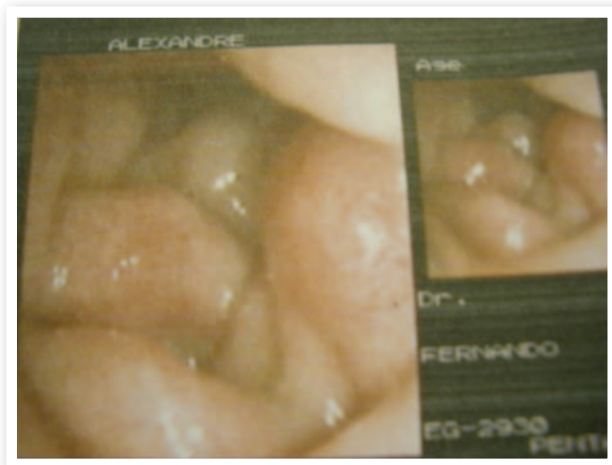


Figura 2 - Videoesofagogastroduodenoscopia visualizando enterite

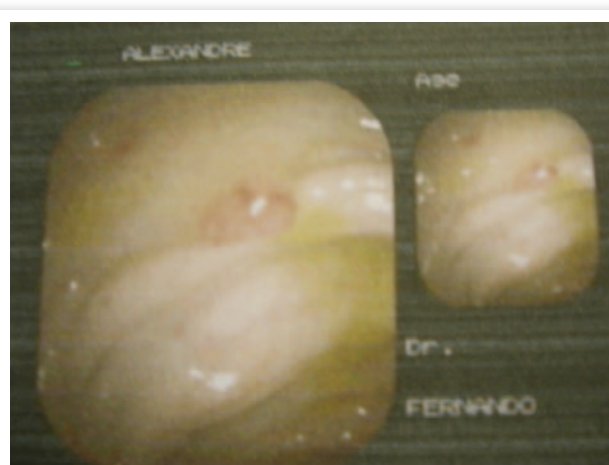
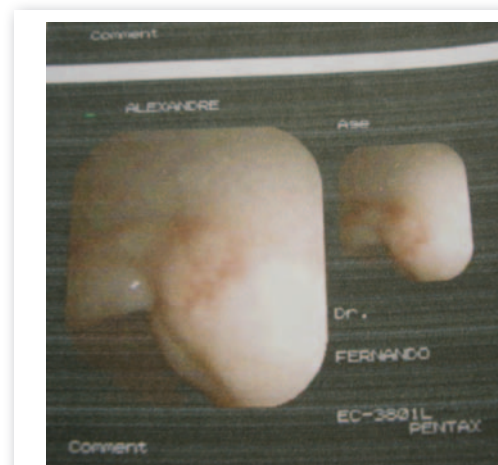


Figura 3 - Videocolonoscopia revelando erosões planas hiperêmicas

# Relato de Caso

## Pioderma Gangrenoso associado à retocolite ulcerativa: relato de caso e revisão literária

Pyoderma gangrenosum Associated with Ulcerative Retocolitis: Case Report and Literature Review

Jacob Sessim Filho<sup>1</sup>, Ivan M. Stabnov<sup>2</sup>

### RESUMO

O Pioderma Gangrenoso é uma doença inflamatória da pele, cuja apresentação mais comum é através de úlceras necróticas nos membros inferiores. Seu diagnóstico clínico muitas vezes é de exclusão. Desde sua descoberta em 1930 até os dias atuais, ainda não há tratamento específico baseado em evidências sustentadas por estudos controlados e randomizados.

Esta é uma revisão literária seguida de relato de caso de uma mulher de 41 anos, com Pioderma Gangrenoso na forma pustulosa e clássica, com boa resposta ao tratamento com Clofazimina, Azatioprina e Prednisona.

**Unitermos:** pioderma gangrenoso, retocolite ulcerativa, doença inflamatória intestinal, prednisona, azatioprina, clofazimina.

### SUMMARY

Pyoderma gangrenosum is an inflammatory disease of the skin which usually presents necrotic ulcer in lower limbs. Most of the time, there are no means of diagnosis but exclusion. Since its discovery in 1930 to nowadays there are no specific treatments based on evidence supported by randomized controlled trials.

The authors make a literature review followed by a case report of a 41 year old women with pyoderma gangrenosum pustular type with typical presentation, treated successfully with Clofazimine, Azathioprine and Prednisone.

**Keywords:** pyoderma gangrenosum, ulcerative retocolitis, inflammatory bowel disease, prednisone, azathioprine, clofazimine.

### INTRODUÇÃO

O Pioderma Gangrenoso (PG) foi descrito a primeira vez em 1930 por Brunsting e O'Leary no Departamento de Dermatologia da

Clínica Mayo nos EUA<sup>1</sup>. Naquela época eles acreditavam se tratar de uma disseminação infecciosa originária de um foco distante. Todavia, o PG é uma rara doença inflamatória da pele. Pertence à classe das dermatoses neutrofilicas, um grupo de doenças caracterizadas por invasão da derme por neutrófilos em um processo reativo, sem a presença de infecção.

Trata-se de um desafio diagnóstico para o médico, que precisa ter alta suspeição clínica. Em 2004, Su WPD, Davis MD, Weenig RH, et al.<sup>2</sup> propuseram critérios diagnósticos para esta doença.

### Tabela 1 – Critérios diagnósticos para o Pioderma Gangrenoso.

#### Critérios Maiores:

1. Úlcera cutânea necrótica<sup>1</sup> com rápido crescimento,<sup>2</sup> dolorosa,<sup>3</sup> com uma borda irregular, violácea e indeterminada;
2. Exclusão de outras causas de úlcera cutânea.

#### Critérios Menores:

1. História sugestiva de patergia ou achado clínico de escara cribiforme;
2. Doença sistêmica associada à PG;
3. Achados ao exame da histopatologia:
  - Neutrofilia dermal estéril ± inflamação mista ± vasculite linfocítica;
4. Rápida resposta ao corticoide sistêmico.<sup>4</sup>

**Para o diagnóstico é necessária a presença dos dois critérios maiores e, pelo menos, dois critérios menores.**

<sup>1</sup> Tipicamente precedida por um pápula, pústula ou bolha;

<sup>2</sup> Crescimento de 2 cm/dia ou aumento de 50% no tamanho da úlcera em 1 mês;

1 - Residente de Clínica Médica do Hospital Adventista Silvestre

2 - Gastroenterologista do Hospital Adventista Silvestre, Rio de Janeiro, Brasil

#### Endereço para correspondência:

Ivan marcio stabnov – Rua conde do irajá, 420/702

Botafogo – rio de janeiro – rj Cep 22271-020 – e-mail stabnov@yahoo.Com

Recebido em: 24/06/2009 Aprovado para publicação: 30/03/2010

<sup>3</sup> A dor é geralmente fora de proporção em relação ao tamanho da lesão; e

<sup>4</sup> Geralmente responde a um dosagem de 1-2mg/Kg/dia com um declínio de 50% no seu tamanho em 1 mês.

Adaptado de Su WPD, Davis MD, Weenig RH, et al.; "Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria", *The International Journal of Dermatology*; 2004; 43: 790-800.

O PG manifesta-se classicamente como um nódulo ou pústula estéril que progride para uma úlcera necrótica mucopurulenta com borda indeterminada, edematosa, violácea e com expansão serpiginosa. A lesão progride rapidamente com dor marcante de forte intensidade, caracteristicamente desproporcional ao tamanho da lesão, e com destruição do tecido subcutâneo. Por fim termina na forma de uma cicatriz cribiforme. Durante sua evolução podem-se observar lesões em locais de trauma de pele sã, fenômeno conhecido como patergia. Mais comumente acomete os membros inferiores,<sup>3</sup> todavia pode acometer qualquer sítio cutâneo. O envolvimento do períneo é o local mais raro, porém, quando ocorre, normalmente é em crianças. Pode-se se apresentar sob três formas: bolhoso, pustular e vegetativo.

Os dados divergem muito na literatura, no geral de 50-70%<sup>2,3,6</sup> dos casos de PG estão relacionados com doenças sistêmicas. Dentre elas a doença inflamatória intestinal, a artrite reumatoide, as síndromes mieloproliferativas, o mieloma múltiplo, outras artrites soropositivas ou soronegativas, a diverticulite, a paraproteinemia (principalmente relacionada à IgA) e as neoplasias malignas, principalmente leucemias. Parece haver pior prognóstico nos pacientes com PG associado a artrites, em que a resposta ao tratamento é pior.<sup>4</sup>

A biópsia objetiva primariamente afastar outras causas clássicas de úlcera. O achado mais comum é de um infiltrado neutrofilico estéril.

Quanto ao tratamento, muito se discute e até o momento pouco se define. A maioria dos autores considera o uso do corticoide como "viga mestra" do tratamento, a partir daí existe uma infinidade de possibilidades em relação a dosagens, tempo de tratamento e associações. Callen JP e Jackson JM em uma recente atualização sobre PG<sup>3</sup> fazem uma revisão dos tratamentos existentes em uma tabela com estas variantes. Muito se tem discutido sobre o tratamento dos casos graves, onde se sugere o uso do infliximab para o tratamento do PG disseminado associado à retocolite ulcerativa (RCU)<sup>5</sup> e a ciclosporina para o PG bolhoso.<sup>7</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 41 anos, solteira, uma filha, natural e moradora da cidade do Rio de Janeiro. Portadora de retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) há 13 anos. Procurou atendimento na emergência do Hospital Adventista Silvestre com queixa

de dor nas costas. A dor havia iniciado há cerca de duas semanas com piora progressiva e não responsiva a anti-inflamatórios não esteroides. Ao exame havia dor a palpação da articulação sacroilíaca esquerda. Foi internada para investigação, realizando-se culturas e exames laboratoriais (tabela 2).

No quarto dia de internação hospitalar inicia quadro de pústulas em membros superiores, face e em locais onde houve trauma pequeno em dia anterior, como punção para acesso venoso (fig. 1). Além disso, surge dor em tornozelo esquerdo de forte intensidade que limita sua movimentação. Ao exame nota-se bolha de fundo violáceo, bordos maldefinidos, muito dolorosa, em face anterior de tornozelo esquerdo de cerca de 4,0cm em seu maior diâmetro (fig. 2); e região de hiperemia dolorosa em maléolo medial de tornozelo esquerdo. Iniciada analgesia com AINES e opiáceos parenterais com pouco controle da dor.

No sexto dia de internação, a lesão da face anterior do tornozelo torna-se úlcera purulenta, de fundo necrótico, bordos violáceos e indeterminados. Iniciada pulsoterapia com corticoide venoso por três dias, com dose de manutenção de Predinisona 100mg/dia, Azatioprina 2,5mg/Kg de peso e Clofazimina 100mg duas vezes por dia. Observou-se importante melhora da dor com o início do corticoide. A lesão continuou crescendo até medir 10 x 7cm, seu maior tamanho, 11 dias após o início do tratamento (fig. 3). A lesão recebeu inicialmente limpeza diária com solução isotônica e curativo oclusivo e a partir do 11º dia de tratamento foi adicionada gaze sintética de baixa adesão à pele na área da úlcera. Passados dois meses de tratamento, a lesão encontra-se praticamente fechada (fig. 4).



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

## DISCUSSÃO

O PG é uma rara doença inflamatória da pele que cursa com úlceras dolorosas, de crescimento rápido, destruição da derme superficial e profunda, deixando uma cicatriz cribiforme. Nossa paciente preencheu quase todos os critérios descritos na tabela 1, com exceção do critério histológico. Tendo em vista o fenômeno de patergia ocorrido com pequenos traumas, pudemos imaginar o que ocorreria se fizéssemos uma biópsia na paciente, sendo assim não propusemos este procedimento à paciente. Além disso, todas as sorologias, bioquímicas do sangue e demais exames não apontaram para nenhuma das outras conhecidas causas de PG.

Vale a pena ressaltar as dificuldades de conduzir pacientes com uma doença com alto potencial de alteração emocional. Trata-se de uma patologia muito dolorosa, que altera a estética do paciente, em sua maioria mulheres jovens, em uso de altas doses de corticoide. Esta droga tem conhecido poder em aumentar a labilidade emocional dos pacientes que as usam. Dessa forma, uma boa relação médico-paciente, uma equipe multidisciplinar e a confiança do paciente e seus familiares na equipe e no hospital são de fundamental importância para o sucesso do tratamento.

## CONCLUSÃO

Nós relatamos um caso de PG clássico que foi precedido pela variante pustular em paciente com Retocolite Ulcerativa, que obteve significativa resposta ao tratamento com Prednisona, Azatioprina e Clofazimina. Até o momento não observamos recidiva do quadro.

Os resultados mostrados na Tabela 2 associado ao quadro apresentado pela paciente nos fizeram concluir que se tratou de um caso de PG secundário à RCU, sem termos observado atividade de doença. Quanto à dor lombar, motivo da procura do hospital pela paciente, acreditamos se tratar de manifestação extra-intestinal da RCU e que foi resolvida com o início do corticoide.

Apesar de muitos artigos indicarem uma melhor resposta com o uso de infliximab neste tipo de pacientes,<sup>5</sup> nós concluímos que houve uma resposta adequada com o tratamento empregado neste caso. Sendo assim, mais estudos e ensaios clínicos deverão ser realizados para obtermos mais dados para definição de protocolos de tratamento para o PG. Vale ressaltar também a dificuldade de se realizar tais estudos em função da baixa incidência desta doença.

## Tabela 2: Exames na internação

Gram: ausência de bactérias;  
Culturas de secreção da ferida: todas negativas;  
FAN: neg;  
p-ANCA: neg,  
c-ANCA: neg;  
Ac Anti-cardiolipina: IgM e IgG negativos;  
ASCA: neg;  
Eletroforese de Proteínas:  
proteínas totais: 5,5, albumina: 3,2 e globulina: 2,2.  
 $\alpha$ 1: 6,5%,  $\alpha$ 2: 8,4,  $\beta$  $\gamma$ -Gb: 5,1,  $\beta$ 2: 4,4%,  $\gamma$ -Gb: 16,1%.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ciro Floriani pela colaboração na pesquisa dos artigos em que se baseou a revisão literária.

À Enfª. Ellen Lelis pela coordenação da equipe de curativos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. "Pyoderma (echthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults"; Arch Dermatol Syph; 1930; 22: 655-680;
2. Su WPD, Davis MD, Weenig RH, et al.; "Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria", The International Journal of Dermatology; 2004; Vol. 43; 790-800;
3. Callen, JP, Jackson JM; "Pyoderma Gangrenosum: An Update"; Rheumatic Disease Clinics of North America; 2007; vol 33; 787-802;
4. Charles, C. A. ,et al; "Poor Prognosis of Arthritis-Associated Pyoderma Gangrenosum"; Arch Dermatol; 2004; vol. 140; 861-864;
5. Juillerat, P., et al; "Infliximab for the Treatment of Disseminated Pyoderma Gangrenosum Associated with Ulcerative Colitis"; Dermatology; 2007; 215:245-251;
6. Hasselmann, D.O., et al; "Pyoderma gangrenosum: Clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature"; JDDG; 2007; 5:560-564;
7. Barreto, LR, et al; "Tratamento de pioderma gangrenoso com ciclosporina"; Med Cutan Iber Lat Am; 2006; 34 (1): 28-30.

# Relato de Caso

## Doença Inflamatória Intestinal e Gravidez – relatos de dois casos de uso de infliximab e revisão da literatura

Inflammatory bowel disease and pregnancy use of infliximab. A report of two cases and literature review

Lucianna Motta Correia<sup>1</sup>; Danielle Queiroz Freire Bonilha<sup>2</sup>; Juliana Ramos Brito<sup>3</sup>; Orlando Ambrogini<sup>4</sup>; Sender Jankiel Miszputen<sup>5</sup>

### RESUMO

A doença inflamatória intestinal acomete mulheres em idade fértil com relativa frequência. A conduta exige maior atenção durante esta condição clínica em virtude dos riscos potenciais de complicações materno-fetais. O uso de infliximab tem se mostrado seguro durante a gravidez e lactação, todavia ainda são poucos os relatos existentes na literatura. Relatamos dois casos de gestação durante o uso de infliximab e realizamos revisão dos dados existentes na literatura acerca da conduta em pacientes com doença inflamatória intestinal nessa condição.

**Unitermos:** doença inflamatória intestinal, gravidez, infliximab.

### SUMMARY

The inflammatory bowel disease is diagnosed frequently among woman of childbearing capacity. The management must be carefully because there are potential risks for the mother and fetus. Infliximab seems to be safe in pregnancy and nursing, however there are few studies about this issue. We report two cases and review literature about the management of inflammatory bowel disease in pregnancy.

**keywords:** inflammatory bowel disease, pregnancy, infliximab.

### INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) frequentemente acomete mulheres em idade reprodutiva. A gravidez leva a preocupações quanto à morbidade e mortalidade neonatais, ocorrência de malformações congênitas e exacerbações da doença durante este

período. Esta é, portanto, uma condição clínica que exige maior atenção para seu manejo.

Apesar de ser considerada gravidez de alto risco, a maioria delas cursará sem intercorrências.<sup>1</sup> Riis e col<sup>2</sup> analisando em estudo coorte, 508 gestantes com diagnóstico de DII antes ou depois da gravidez, observaram que não houve diferenças quanto ao padrão de doença ou necessidade de cirurgia para seu adequado controle, porém identificaram redução no número de episódios de exacerbação clínica após a gravidez. Em publicação recente, Bortoli e col<sup>3</sup> encontraram taxas de recidivas de doença em 17,3% das gestantes avaliadas, sendo mais frequentes em portadoras de retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) em relação àquelas com doença de Crohn, mas sem diferença estatística ( $p=0,38$ ). Dezenove por cento dos partos ocorreram durante exacerbações clínicas e 8,7% entraram em remissão durante a gravidez (todas portadoras de RCUI).<sup>3</sup> Há relatos de exacerbação clínica em até um terço das gestantes com DII, principalmente no primeiro trimestre.<sup>1,4</sup>

Por outro lado, o adequado controle de atividade das doenças parece ser o principal fator prognóstico na gravidez.<sup>4,5,6,7</sup> Quando em atividade, estão associadas a maior número de abortamentos espontâneos e partos prematuros, de recém-nascidos com baixo peso e/ou pequenos para idade gestacional e maior necessidade de partos cirúrgicos.<sup>7,8,9,10</sup> Todavia, a DII não aumenta o risco de complicações maternas como hipertensão ou proteinúria.<sup>10</sup>

Com relação à RCUI, cerca de 70-80% das pacientes permanecem em remissão durante a gestação e as taxas de recidivas são semelhantes às não gestantes.<sup>7</sup> Até 7% apresentarão primeiro

- 1- Pós-graduanda da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da UNIFESP
- 2- Pós-graduanda da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da UNIFESP
- 3- Pós-graduanda da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da UNIFESP
- 4- Médico contratado da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da UNIFESP
- 5- Professor Associado da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da UNIFESP

#### Endereço para correspondência:

Disciplina de Gastroenterologia/ UNIFESP (aos cuidados de Dr. Sender Mizsputen) Rua Botucatu, 740, 2o. andar, Vila Clementino, São Paulo-SP. CEP 04023-900 Tel: 5576-4050/ 5572-5945 (secretária: Magali)

e-mail: lpmpcorreia@gmail.com/ sender@gastro.epm.br

Recebido em: 28/12/2009 Aprovado para publicação em: 30/03/2010

GED  
2010

23

29(1): 23-28

episódio de colite durante a gravidez ou puerpério.<sup>11</sup> Portadoras de anastomose íleo-anal toleram melhor a gravidez e apresentam exacerbações mais leves e transitórias, resolvendo-se completamente no pós-parto.<sup>7</sup> As taxas de partos cesarianos são maiores em portadoras de RCUI<sup>2</sup> embora a doença por si só não represente indicação formal para esta via de parto.<sup>7</sup>

O comportamento da doença de Crohn tem padrão semelhante ao da retocolite durante a gravidez. Se a concepção se dá em momento de remissão clínica, esta é mantida em até 70% das pacientes. As recidivas ocorrem mais frequentemente no primeiro trimestre e durante puerpério. Também não existe consenso quanto à via de parto indicada, devendo-se considerar indicações obstétricas.<sup>7</sup>

Peculiaridades quanto ao diagnóstico devem ser lembradas. As provas de atividade inflamatória estão comumente alteradas na gravidez sem necessariamente refletir atividade de doença, porém as dosagens de proteína C reativa (PCR) tendem a ser constantes neste período e podem ser úteis como marcadores. Em virtude da hemodiluição, a hemoglobina e a albumina são parâmetros pouco fidedignos para avaliação de atividade, pois diminuem com a progressão da gestação. Deficiência de ferro é comum nesta situação e não deve ser utilizada como marcador de perda sanguínea.<sup>12</sup> Com relação a exames endoscópicos, a retossigmoidoscopia é relativamente segura e pode auxiliar no diagnóstico de colites ativas; por outro lado, a segurança da colonoscopia ainda é discutível durante o período gestacional.<sup>13, 14, 15</sup>

O manejo das DII durante a gravidez muitas vezes é prejudicado por má aderência ao tratamento devido ao medo por parte das mães da possibilidade de malformações congênitas. Existe ainda o temor, por parte dos médicos, da prescrição de medicações potencialmente teratogênicas; no entanto, o tratamento não deve ser descontinuado e as pacientes precisam ser orientadas quanto aos riscos desta prática e as exacerbações da inflamação.

## TRATAMENTO DA DII DURANTE A GRAVIDEZ

O uso de aminosalicilatos tem se mostrado relativamente seguro durante a gravidez. A sulfassalazina (SSZ) atravessa a barreira placentária e chega ao feto em concentrações semelhantes às maternas.<sup>7, 16</sup> A maioria dos estudos revela que esta droga, considerada como classe B pela FDA, não está associada a maior morbidade fetal ou abortamentos;<sup>17, 18</sup> no entanto, alguns antigos relatos têm descrito potencial teratogenicidade para esse medicamento.<sup>19, 20, 21</sup> Embora a sulfapiridina possa competir com a bilirrubina pelo mesmo sítio de ligação com a albumina, não há relato de maior risco de *kernicterus* em recém-nascidos de mães

expostas à SSZ.<sup>22, 23</sup> A reposição de ácido fólico é recomendada devido aos efeitos antagonistas da sulfassalazina, interagindo com transportadores de membrana celular.

A mesalazina (MZA) em doses convencionais é segura durante a gestação.<sup>24</sup> Em doses mais elevadas apresenta risco de desenvolvimento de nefrite intersticial no neonato,<sup>25</sup> mas sem teratogenicidade relacionada.<sup>25, 26, 24</sup> Também é considerada droga classe B, para uso durante a gestação.

Os corticosteroides parecem ser seguros durante a gestação. Há relatos de risco aumentado de desenvolvimento de fenda palatina em animais e humanos, porém não há evidências convincentes de teratogenicidade.<sup>18</sup> Achados de baixo peso ao nascer e recém-nascidos pequenos para idade gestacional durante o uso de prednisolona durante a gravidez não foram confirmados em estudos mais recentes.<sup>27, 28, 29</sup> São classificados como classe C para uso no período gestacional. A prednisolona deve ser o corticosteroide de escolha pois a exposição fetal é menor quando comparada à betametasona e dexametasona.<sup>30, 31</sup> O uso de esteroides associa-se à supressão transitória do sistema adreno-cortical fetal, não relacionando-se à disfunção persistente.<sup>32</sup> Não parece haver transferência placentária significativa de corticosteroides tópicos, mas ainda há poucos estudos.<sup>7</sup>

Não existem até o momento evidências de efeitos nocivos da azatioprina (AZA) ao feto quando em doses adequadas, porém altas doses têm sido implicadas em teratogenicidade em modelos animais.<sup>33</sup> A AZA atravessa a barreira placentária, porém o feto não possui a enzima capaz de convertê-la em seus metabólitos ativos e esta seria a justificativa para ausência de efeitos adversos.<sup>34</sup> Apesar de aparente segurança quanto ao uso, não é recomendado o início da terapêutica durante a gravidez por sua eventual mielotoxicidade, embora para aquelas que já estejam em terapia de manutenção, a suspensão não seja necessária. A 6-mercaptopurina (6MP) aumenta o risco de aborto espontâneo e partos prematuros em humanos e seu uso é desaconselhado durante a gestação.<sup>4</sup> São consideradas pela FDA drogas de classe D para uso durante a gestação.

Prematuridade e retardo do crescimento fetal são alguns dos efeitos relacionados ao uso da ciclosporina (CsA). Considerada droga de classe C, a toxicidade renal e hepática tornam seu uso arriscado em gestantes, sendo apenas considerado em situações de gravidade não responsivas à corticoterapia.<sup>4</sup> Bar Oz et al<sup>35</sup> demonstraram em metanálise de 15 estudos não haver aumento do risco de malformações congênitas com uso de ciclosporina em gestantes.

Metotrexate (MTX) é contraindicado na gestação pelos seus efeitos mutagênicos e teratogênicos, sendo associado a malformações

crânio-faciais, anormalidades do sistema nervoso central, incluindo anencefalia, e defeitos em membros.<sup>36,37</sup> Se a gravidez ocorre durante seu uso, a droga deve ser imediatamente suspensa e a gestante deverá receber altas doses de ácido fólico.<sup>38</sup>

O uso de antibióticos pode ser necessário em alguns momentos durante o tratamento de pacientes com DII, principalmente na doença de Crohn. O metronidazol é droga teratogênica, fetotóxica e carcinogênica em camundongos, mas não parece estar associada a efeitos teratogênicos em humanos.<sup>39</sup> No entanto, existem poucos dados disponíveis com relação aos seus efeitos em doses mais elevadas e por períodos mais prolongados, como geralmente é necessário em pacientes com DII. Ciprofloxacino e outras quinolonas têm sido utilizadas em gestantes, sem evidências de anormalidades congênitas ou músculoesqueléticas nas crianças. Entretanto, são necessários mais estudos para confirmação.<sup>40</sup> Tetraciclina e sulfonamidas são contraindicadas na gravidez.<sup>41</sup>

A terapia biológica com infliximab tem mudado o curso das DII consideradas refratárias. Até o momento, não há evidências de efeitos nocivos (toxicidade materna, embriotoxicidade, teratogenicidade) com o seu uso durante a gestação em modelos animais.<sup>4</sup> Relato isolado descreveu complicações como parto prematuro, tetralogia de Fallot e óbito neonatal por hemorragia intracerebral e/ou pulmonar em humanos.<sup>42</sup> O adalimumab é classificado como droga de classe B para uso na gestação. Vesga e col. em relato de caso com uso de adalimumab não encontraram morbidades relacionadas a esta medicação.<sup>43</sup>

## CASO 1

Paciente de 23 anos, branca, natural e procedente de São Paulo, do lar, portadora de pancolite por doença de Crohn diagnosticada há 10 anos, com evolução desfavorável. Há 3 anos, apresentou quadro de megacólon tóxico quando em uso de prednisona 60mg/dia e SSZ 4g/dia, o qual não respondeu ao uso de corticoterapia endovenosa e imunossupressão. Foi então iniciado infliximab na dose de 5mg/kg, semana zero, 2 e 6, seguida de dose de manutenção a cada 8 semanas (5mg/kg), evoluindo com remissão clínica. Durante infusão da terceira dose de indução do infliximab, a paciente apresentou rubor facial, taquicardia e desconforto respiratório importantes, com melhora após hidrocortisona. Mantida terapia de manutenção do infliximab a cada 8 semanas, além do uso de AZA 100mg/dia, SSZ 4g/dia, prednisona 20mg/dia, com programação de desmame progressivo, e supositório de MZA 250mg/dia, conseguindo-se bom controle sintomático. Evoluiu com exacerbações leves e remissões, sendo realizados ajustes de drogas conforme quadro clínico e resposta à terapêutica.

Há um ano, iniciou período gestacional em vigência do uso de SSZ 2g/dia, prednisona 5mg/dia, AZA 100mg/dia, além do infliximab em esquema de manutenção. Durante primeiro e segundo trimestres, não apresentou atividade clínica, sendo mantida a terapêutica, suspendendo-se a prednisona. No terceiro trimestre, passou a apresentar 5 a 7 evacuações ao dia, com sangue, cólicas abdominais, artralguas e manifestações cutâneas compatíveis com pioderma gangrenoso. Exames laboratoriais na ocasião são mostrados na Tabela 1. Evoluiu com piora clínica progressiva, necessitando hemotransfusões e corticoterapia endovenosa, sem melhora. Optou-se por resolução da gestação com 38 semanas por parto cesariano, após discussão com obstetra. Não houve intercorrências periparto ou morbidades neonatais, com recém-nato apresentando índice de APGAR 9/10 e peso 2,375Kg, sendo considerado pequeno para idade gestacional. Aos trinta dias do puerpério, a paciente encontrava-se assintomática, com resolução completa do quadro intestinal, cutâneo e articular, mantendo uso de SSZ 4g/dia, prednisona 60mg/dia, em programação de desmame progressivo, e infliximab na dose de manutenção. Suspensa AZA para amamentação.

**Tabela 1 – Exames laboratoriais durante período de exacerbação**

Hemoglobina	9,4g% (12 – 14)
Leucograma	8200/mm <sup>3</sup> (7% bt; 80% seg)
Plaquetas	301000/mm <sup>3</sup>
VSH	86mm/h (<10)
1-glicoproteína ácida	172mg/dL (< 140)
PCR	15mg/dL (< 1,5)

## CASO 2

Mulher de 31 anos, branca, natural e procedente de São Paulo, advogada, há 17 anos iniciou quadro de fissura anal que durou 3 anos, quando associados abdominais em flanco E, acompanhadas de evacuações pastosas, sem muco ou sangue. Nessa fase apareceram lesões de pele, do tipo eritema nodoso, que reverteram com corticosteroide, porém, com persistência das dores abdominais. Encaminhada para colonoscopia, a qual identificou colite de Crohn, começando o tratamento com MZA e a seguir com ciprofloxacina sem grande melhora.

Trocou-se o anti-inflamatório para SSZ 4g/dia e iniciada budesonida, 9mg/dia. Melhorou da dor, mantendo 2 a 3 evacuações ao dia e cicatrização da fissura. Após 6 meses, na tentativa de redução da budesonida, voltou a apresentar dor abdominal e até 10 evacuações ao dia, com remissão quase que completa dos sintomas, após retornar às doses anteriores do corticosteroide.

Apesar de clinicamente controlada, repete a colonoscopia, que revelou importante estenose retal associada à doença ativa, sendo associada à medicação, colchicina e 6MP. Evoluiu com dor abdominal recorrente com dificuldade para evacuar, necessitando esporadicamente de laxativos.

Sete anos após início do quadro foi indicada, pela primeira vez, dilatação endoscópica da estenose retal, com aplicação de triancinolona local, melhorando da dificuldade para evacuar, porém mantendo dor abdominal e episódios de diarreia. Nesta ocasião estava com 6MP há 1 ano e SSZ. Nova colonoscopia mostra melhora da estenose, porém ainda com redução da luz intestinal e restante do cólon com doença ativa.

Com 3 anos de evolução e piora do quadro, diarreia, dor abdominal e febre, foi medicada com prednisona, 60 mg ao dia, em associação à 6MP e SSZ já em uso. A tentativa de redução do corticosteroide não sustentou a melhora clínica, indicando-se terapia biológica com infliximab (dezembro de 2002).

Houve melhora geral do quadro, com diminuição da dor e da diarreia, apesar de se notar retorno da estenose ao toque retal, obrigando a paciente a manter estímulo laxativo com lactulose.

Em 2004 após nova colonoscopia, onde se detectou outra estenose, próxima ao ângulo esplênico, ocorreu perfuração na tentativa de sua dilatação endoscópica, sendo a paciente submetida à cirurgia de colectomia esquerda com anastomose transverso-retal.

Apesar do uso constante do infliximab, precisou de períodos de corticoterapia para alívio de dor.

Em outubro de 2007 engravidou, num período assintomático, sugerindo-se a troca da 6MP por AZA. A gravidez prosseguiu sem intercorrências até a 31ª semana quando foi indicada cesárea por descolamento prematuro de placenta, suspendendo infliximab nesta ocasião.

## DISCUSSÃO

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), considerado eficaz tanto para indução quanto para manutenção de remissão clínica na doença de Crohn.<sup>44</sup> A dose inicial, administrada via intravenosa, é de 5mg/kg na semana zero, 2 e 6 para indução de resposta e mantido nesta dose a cada oito semanas para manutenção de remissão. É classificado pela Food and Drug Administration (FDA) como droga de classe B para uso na gestação, ou seja, não existe toxicidade em humanos relatada. Existem poucos relatos isolados de malformações associadas,<sup>42</sup> porém a maior parte dos trabalhos tem

se mostrado favorável ao seu uso neste período.<sup>45</sup> O que se sabe, no entanto, é que esforços devem ser realizados no sentido de controlar a DII no período gestacional, uma vez que atividades com maior intensidade podem por em risco tanto a gestante quanto o feto.

Níveis séricos elevados de infliximab podem ser encontrados nos recém-nascidos de mães que fizeram uso desta medicação durante a gravidez.<sup>46</sup> O que pode explicar este fato é a transferência transplacentária de anticorpos maternos, já que se trata de um anticorpo da classe IgG. Observa-se transferência placentária já no primeiro trimestre, o que habitualmente não ocorre nesse período, devido sua estrutura quimérica.<sup>44</sup> Em alguns relatos encontrados, esta transferência não parece ser danosa ao feto (Tabela 2), e da mesma forma que outros anticorpos maternos, o infliximab tem uma meia-vida prolongada no recém-nascido.<sup>44</sup> Não há evidências de excreção desta droga no leite materno.<sup>46, 47</sup>

Mulheres com DII têm risco duas vezes maior que a população geral de terem partos prematuros ou crianças consideradas de baixo peso ao nascer e maior probabilidade de partos cirúrgicos,

Tabela 2 – Relatos de Caso

Autor	N	Doença	Droga	Infusões	Resultados
Roux <sup>49</sup>	3	AR	Etanercept, adalimumab	Manutenção	Prematuridade, icterícia neonatal, ITU neonatal, hiperplasia adrenal congênita hereditária
Vasiliauskas <sup>46</sup>	1	Crohn	Infliximab (10mg/kg)	Manutenção	Parto normal, sem comorbidades
Mahadevan <sup>44</sup>	10	Crohn	Infliximab	2 indução 8 manutenção	3 prematuros e 1 baixo peso
Katz <sup>50</sup>	96	Crohn, AR	Infliximab	Manutenção	Abortos espontâneos em 15% e terapêuticos em 19% Resultados não diferem de outras pacientes com Crohn que não foram expostas ao infliximab
Chakravarty <sup>51</sup>	2	AR	Infliximab	Manutenção	Sem achados de teratogenicidade ou morbidades maternas
Palmer <sup>53</sup>	1	RCUI	Infliximab	Indução	Óbito fetal



o que parece estar mais relacionado à atividade de doença do que aos efeitos colaterais de medicações.<sup>8, 48, 52</sup> De outra forma, a gestação pode ser absolutamente normal neste grupo de pacientes.<sup>6, 48</sup> O melhor fator de prognóstico obstétrico é o controle da doença.<sup>5, 6</sup>

Por outro lado, a gravidez não parece influenciar o curso da doença ou a necessidade de tratamento cirúrgico, mas parece estar associada a número reduzido de recidivas nos anos seguintes.<sup>2, 6</sup>

Os casos relatados em questão não fogem à regra observada por diversos autores. A exacerbação clínica apresentada pela paciente foi tratada adequadamente buscando reduzir morbimortalidade materna e do feto, o que não foi possível sem a interrupção precoce da gestação. Não foram observadas malformações congênitas, evidências de efeitos teratogênicos no feto ou morbidades perinatais, conforme outros relatos. O achado de baixo peso ao nascer pode sim estar relacionado à grave atividade de doença apresentada no último trimestre da gestação.

## CONCLUSÃO

Ainda existem poucos casos relatados em literatura que afirmem ser isento de riscos o uso de infliximab em grávidas; nenhum deles recomendado seu uso com segurança. O melhor resultado da gestação seguramente é obtido com o adequado controle da atividade do processo inflamatório. Até o momento, não existe contraindicação absoluta para a prescrição desta droga, considerada classe B para uso na gravidez.

## REFERÊNCIAS

- Hanan IM. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Compr Ther* 1993; 19(3):91-5.
- Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, O'Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrugger R, Langholz E, Munkholm P. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7):1539-45.
- Bortoli A, Saibeni S, Tatarella M, Prada A, Beretta L, Rivolta R, Politi P, Ravelli P, Imperiali G, Colombo E, Pera A, Daperno M, Carnovali M, da Franchis R, Vecchi M. Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: retrospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:542-549.
- Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270:79-85.
- Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52:159-161.
- Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. Inflammatory bowel disease in pregnancy: report of 76 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34(6):581-8.
- Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26, 513-533.
- Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56(6):830-7.
- Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4):942-6.
- Calderwood AH, Kane SV. IBD and pregnancy. *MedGenMed* 2004; 6(4):14. [www.pubmedcentral.nih.gov](http://www.pubmedcentral.nih.gov)
- Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21:469-74.
- Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(11):1039-53.
- Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study of 10 medical centres of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41:2353-2361.
- Frank B. Endoscopy during pregnancy. In: Karlsadt RG, Croitoru R (ed) *Gastrointestinal disorders during pregnancy*. American College of Gastroenterology, Arlington, VA, pp 24–29, 1994.
- Siddiqui U, Denise Proctor D. Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy during pregnancy. *Gastroenterol endosc Clin N Am* 2006; 16(1):59-69.
- Järnerot G, Into-Malberg MB, Esbjörner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:693-697.
- Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25:52-56.
- Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80:72-76.
- Craxi A, Pagliarello F. Possible embryotoxicity of sulphasalazine. *Arch Intern Med* 1980; 140:1674.
- Hoo JJ, Hadro TA, von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N Engl J Med* 1988; 318:1128-1129.
- Newman NM, Correy JF. Possible teratogenicity of sulphasalazine. *Med J Aust* 1983; 1:528-529.
- Järnerot G, Andersen S, Esbjörner E, Sandstrom B, Brodersen R. Albumin reserve for binding of bilirubin in maternal and cord serum under treatment with sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:1049-55.
- Esbjörner E, Järnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy end lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:137-42.
- Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, Koren G. The safety of mesalazine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114:23-28.
- Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994; 344:620-1.
- Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with IBD treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Alim Pharmacol Ther* 1998; 12:1101-8.
- Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202:436-8.
- Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the foetus of medications used in pregnant inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:656-61.
- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18:93-101.
- Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:264-7.
- Dancis J, Jancan V, Levitz M. Placental transfer of steroids: effect of binding to serum albumin and to placenta. *Am J Physiol* 1980; 238:208-13.
- Padbury JF, Ervin MG, Polk DH. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. *J Pediatr* 1996; 128:167-72.

33. Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97:708–710.
34. Kucerova M, Kocandrie V, Matousek V, Polikova Z, Reneltova I. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges (SCEs) in patients undergoing long-term Imuran therapy. *Mutat Res* 1982; 94:501–509.
35. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71:1051-5.
36. Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF. Methotrexate induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968; 72:790–795.
37. Powell HR, Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971; 2:1076–1077.
38. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994; 49: 79-81.
39. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525–529.
40. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:535–538.
41. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55(Suppl. 1):i36-58.
42. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2274–2275.
43. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54:890.
44. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:733-738.
45. O'Donnell S, Morain C. Review article: use of antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:885-894.
46. Vasilauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(10):1255-1258.
47. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008; 14(19):3085-3087.
48. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52:159-161.
49. Roux CH, Brocq O, Breuli V, Albert C, Euler-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatol* 2007; 46(4):695-8.
50. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in woman receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 99(12):2385-92, 2004.
51. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in woman with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30(2):241-6.
52. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 15(4):237-41.
53. Palmer RB, Poulis AP, Pollok RCG. Acute severe colitis in pregnancy treated with infliximab. *GastroHep.com* 2008; [www.gastrohep.com/classcases](http://www.gastrohep.com/classcases).

# Relato de Caso

## Tromboembolismo pulmonar em paciente com retocolite ulcerativa

Pulmonary thromboembolism in patient with ulcerative rectocolitis

Rafaela de Lira Machado<sup>2</sup>, Severino Barbosa dos Santos<sup>1</sup>, Amanda Renata da Silva Melo<sup>3</sup>, Carolina da Silva Frazão<sup>4</sup>

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE)

### RESUMO

Os autores apresentam o caso de uma paciente de 42 anos, portadora de Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) assintomática há 6 anos, sem tratamento adequado. Foi internada após surgirem sintomas da doença em atividade (febre, astenia, diarreia sanguinolenta), realizou tratamento e recebeu alta. Posteriormente, retornou com queixa de edema em panturrilha esquerda, sendo diagnosticada Trombose Venosa Profunda (TVP) e utilizado heparina, que após 24h foi suspensa pelo fato da paciente ter apresentado hematoquezia intensa. Três dias após, a paciente apresentou quadro de desconforto respiratório e dor torácica, recebendo o diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar (TEP). Foi colocado filtro de veia cava inferior e iniciado heparinização com Marevan®, que foi suspenso seis meses depois. Atualmente, encontra-se em acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas (HC) – UFPE, sem queixas, em uso de Sulfasalazina.

**Unitermos:** Retocolite Ulcerativa Inespecífica. Trombose Venosa Profunda. Tromboembolismo Pulmonar.

### SUMMARY

The authors present a case of a 42 year-old patient who developed Inespecific Ulcerative Rectocolitis, being asymptomatic for six years, without adequate treatment. She was interned after the appearance of symptoms of the disease in activity (fever, asthenia, bloody diarrhea). She underwent treatment and was discharged. Afterwards, she returned complaining about edema in the left calf, being diagnosed of a Deep Venous Thrombosis and using heparin that was suspended after 24 hours, because the patient developed intense hematochezia. After three days, the patient had respiratory discomfort and thoracic pain, and was diagnosed of a pulmonary thromboembolism, and was initialized a filter to the inferior vena cava and was used heparinization with

Marevan®, which was suspended six months later. Nowadays, the patient is accompanied by the Gastroenterology ambulatory of Hospital das Clínicas-Pernambuco, without complaints, using Sulfasalazin.

**Keywords:** Inespecific Ulcerative Rectocolitis; Deep Venous Thrombosis; Pulmonary Thromboembolism.

### INTRODUÇÃO

A RCUI é uma doença do cólon, caracterizada por uma inflamação crônica de causa desconhecida, cujo acometimento inflamatório se dá sempre do reto distal em progressão para o cólon proximal, de forma contínua, podendo atingir diferentes extensões.<sup>1,2</sup>

A doença pode se manifestar com sintomatologia crônica, com a maioria dos pacientes queixando-se de diarreia com sangue, cólica abdominal, tenesmo e eliminação de muco; ou pode se apresentar de forma fulminante (15%), constituindo um terço da apresentação inicial da retocolite.<sup>1</sup> Cerca de 25-35% dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) apresentarão manifestações extraintestinais: sacroileíte (14%), artrite (10,7%), envolvimento ocular (8%), manifestações mucocutâneas (2,7%), manifestações vasculares (2%).<sup>3</sup> Mais de 60% desta última correspondem à trombose venosa e tromboembolismo pulmonar.<sup>3,4</sup>

Muitos medicamentos que estão disponíveis para o tratamento da doença ativa e para manutenção da remissão são associados a efeitos colaterais importantes.<sup>1,2</sup>

O relato desse caso tem por objetivo chamar atenção para o grande espectro de condições associadas à RCUI, em especial os processos trombóticos.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 42 anos, casada, dona de casa, com diagnóstico de RCUI assintomática e sem tratamento por seis anos. Foi internada por quatorze dias ao apresentar exacerbação

1- Professor Adjunto Doutor de Gastroenterologia da FCM-UFPE

2- Residente de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE)

3- Estudante de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas – UFPE

4- Estudante de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas – UFPE

**Endereço para correspondência** – Severino Barbosa dos Santos – Praça de Casa Forte, 381, Sl. 101, CEP: 52061-420, Casa Forte-Recife - PE, Fone/fax: (81) 32230933, e-mail: santosdr@gmail.com

**Recebido em:** 22/02/2009 **Aprovado para publicação:** 30/03/2010

da doença (fezes sanguinolentas, febre, astenia, diarreia). Iniciou-se o uso de Sulfassalazina, Prednisona, Ciprofloxacina e Metronidazol. A Retossigmoidoscopia revelou aspecto macroscópico de proctite ulcerada intensa e a histologia evidenciou retite crônica ulcerada intensa. Recebeu alta com controle da sintomatologia com a prescrição de Sulfassalazina e Prednisona.

Oito dias após, queixou-se de edema em panturrilha esquerda com diagnóstico de TVP, quando foi iniciada heparinização plena, cuja suspensão no dia seguinte ocorreu por conta da paciente cursar com hematoquezia intensa. Após 72 horas da suspensão, apresentou quadro de desconforto respiratório e dor torácica em “opressão”, sendo admitida na enfermaria de Gastroenterologia do HC-UFPE. No dia seguinte realizou Cintilografia Pulmonar perfusão/ventilação que evidenciou TEP, quando foi reiniciada heparinização, sem obter anticoagulação plena da forma adequada.

Evoluiu na enfermaria sem sangramentos importantes, no entanto apresentou progressão da extensão da TVP e persistia com queixa de dispneia, além de anemia (Hb= 10,8g/dl), sendo assim transferida para a UTI e submetida à colocação de filtro de veia cava inferior e iniciado heparinização com Marevan®. Uma nova Retossigmoidoscopia evidenciou pontos hemorrágicos e hipermia (sem coleta de material para exame histopatológico).

Paciente recebeu alta, fazendo uso de Sulfassalazina, Prednisona e Marevan®, mantendo o INR em torno de dois (Valor de Referência 0,9 a 1,26). Após seis meses de uso contínuo, foi suspenso o Marevan®.

Atualmente, encontra-se em acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia do HC-PE, sem queixas, em uso de Sulfassalazina.

## DISCUSSÃO

O primeiro relato de fenômeno trombótico descrito como complicação da DII foi feito por Bargen e Barter, em 1936.<sup>7</sup> O evento trombótico na RCUI parece representar atividade da doença. Estudos em pacientes com RCUI em atividade, mostraram elevação dos níveis de plaquetas, fator V e VIII, fibrinopeptídeos e fibrinogênios.<sup>5</sup> Essas alterações parecem normalizar quando a RCUI responde ao tratamento.<sup>6</sup>

O caso relatado tem sua importância pelo fato da paciente ser portadora de RCUI e ter apresentado um episódio de TVP seguido

de TEP, uma rara manifestação extraintestinal da RCUI. No caso da nossa paciente, a anemia parece ter contribuído para a ocorrência do TEP, assim como a desidratação e o baixo débito cardíaco, que são outras causas implicadas na gênese da trombose.

A administração da heparina, apesar de sugerida como tratamento em RCUI refratária<sup>8,10</sup>, não encontra embasamento científico até o presente momento, devido ao aumento de complicações por sangramento. Já nos casos em que há RCUI com complicação trombótica, o uso da substância se justifica.<sup>8,9</sup>

Durante o tratamento da RCUI, vários outros fatores podem predispor a trombose. É descrito que o uso concomitante de Sulfassalazina e Azatioprina pode acarretar resistência ao Warfarin, causando aumento na sua dose eficaz.<sup>10,11</sup> O tratamento com corticosteroides afeta a coagulação, e a redução da atividade fibrinolítica pode ocorrer com tratamento de longa data, predispondo, então, a eventos trombóticos.<sup>12</sup>

Nossa paciente, quando instituído o tratamento com heparinização plena, não respondeu satisfatoriamente, apresentava-se ainda dispnéica e com progressão da TVP em panturrilha esquerda. Adicionalmente a esse fato, houve ainda a dificuldade técnica de obter anticoagulação efetiva, justificando, portanto, a decisão de colocação do filtro de veia cava inferior.

A importância de se frisar nos pacientes de DII a necessidade de acompanhamento regular e tratamento adequado fica evidente. A paciente referida passou seis anos sem nenhum tipo de acompanhamento, e após esse período, evoluiu com RCUI na sua forma grave e com uma de suas complicações potencialmente fatais.

## CONCLUSÕES

A RCUI caracteriza-se por uma inflamação crônica do cólon de etiologia desconhecida. Alguns pacientes com DII desenvolvem um estado de hipercoagulabilidade que se manifesta com TVP e, eventualmente, com TEP, o que representa 2% de suas manifestações extraintestinais. Esses eventos tromboembólicos podem ser agravados pelo uso dos medicamentos disponíveis para o tratamento da própria doença ativa e para manutenção da sua remissão.

## REFERÊNCIAS

1. Brito CA, Filgueira NA, Liberato IRO. Doenças Inflamatórias Intestinais: Condutas em Clínica Médica. 3 ed., Rio de Janeiro: MEDSI, 2004: 314-328.
2. Judge TA, Lichtenstein GR, Inflammatory Bowel Disease: Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology, 2 ed., 2003: 108-130.

3. Danzi JT. Extraintestinal manifestation of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Inter Med.* 1988; 148: 297-302.
4. Jain S, Bhatt P, Muralikrishna GK, Malhotra P, Kumari S, Varma S. Extensive arterial and venous thrombosis in a patient with ulcerative colitis-A case report. *Medscape General Medicine.* 2005; 7 (2): 10.
5. Barga JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med.* 1936; 58: 17-31
6. Wakefield A, Cohen Z, Levy G. Procoagulant activity in gastroenterology. *Gut.* 1990; 31: 239-241.
7. Folwaczny C, Fricke H, Endress S, Hartmann G, Jochum M, Loeschke K. Anti-inflammatory properties of unfractionated heparin in patients with highly active ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 911-912.
8. Srivastava AK, Khanna N, Sardana V, Gaekwad S, Prasad K, Behari M. Cerebral venous thrombosis in ulcerative colitis. *Neurol India.* 2002; 50: 215-217.
9. Cundiff DK. Review article - anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Medscape General Medicine.* 2004; 6 (3). Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/487577> Accessed April 7, 2005.
10. Teefy AM, Martin JE, Kovacs MJ. Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:506
11. Havrda DE, Rathbun S, Scheid D. A case report of warfarin resistance due to azathioprine and review of literature. *Pharmacotherapy.* 2001; 21:355-357
12. Paradis K, Bernstein ML, Adelson JW. Thrombosis as a complication of inflammatory bowel disease in children. A report of four cases. *J Pediatr Gastroenterol nutr.* 1985; 4:659-662.

# Relato de Caso

## Current concepts in acrodermatitis enteropathica. Case report in a brazilian boy

### Conceitos atuais em acrodermatite enteropática Relato de caso em menino brasileiro

Lorete Maria da Silva Kotze, M.D., Ph.D., F.A.C.G.<sup>1</sup>, Luiz Roberto Kotze, M.D.<sup>2</sup>.

Cajuru Hospital, Pontifical Catholic University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

#### SUMMARY

Acrodermatitis enteropathica (AE) is a rare, recessively inherited disorder of zinc metabolism, which usually presents in infancy, at the time of weaning, with the triad alopecia, diarrhea and dermatitis with lesions of periorificial and acral distribution. We report a full-term 2-year-old boy with typical skin lesions, decreased plasma zinc and alkaline phosphatase levels, that improved with zinc sulfate supplementation. He presented relapse of the symptoms and lesions when the medication was interrupted, in several occasions, suggesting treatment for long-life. A brief historical report and current genetics concepts are discussed. Currently, gene 8p24.3, SLC39A4, in the apical membrane of the enterocytes, was implicated in AE. In Brazil there are few reports of AE.

**Keywords:** Acrodermatitis enteropathica, dermatitis, diarrhea, malabsorption, zinc.

#### RESUMO

Acrodermatitis enteropathica (AE) é um distúrbio recessivo raro do metabolismo do zinco que habitualmente se apresenta à época do desmame. A tríade característica é alopecia, diarreia e dermatite com lesões periorificiais e de distribuição acral. Relata-se o caso de um menino de 2 anos de idade, nascido a termo, alimentado com leite de vaca, com lesões de pele típicas de AE, tendo níveis plasmáticos reduzidos de zinco e de fosfatase alcalina. A suplementação de zinco acarretou melhora do quadro, mas sintomas e lesões reapareceram quando a medicação foi interrompida, em diferentes épocas, sugerindo que deva ser continuada indefinidamente. Faz-se breve revisão histórica e dos conceitos genéticos atuais. Gene na região 8p24.3, SLC39A4, expresso na membrana

apical dos enterócitos, está relacionado do com a AE. No Brasil há poucos relatos desta afecção.

**Unitermos:** Acrodermatitis enteropathica, dermatite, diarreia, mábsorção, zinco.

#### INTRODUCTION

Acrodermatitis enteropathica (AE) is a rare, autosomal recessive disorder of zinc metabolism, which usually presents in infancy, at the time of weaning, with the triad of alopecia, diarrhea and dermatitis. The cutaneous lesions are periorificial and acral in distribution. Other features include conjunctivitis, photophobia, nail dystrophy, hair shaft abnormalities, short stature, stomatitis or cheilitis, and emotional disturbances.<sup>1</sup>

In 1943, in Germany, professor Niels Danbolt described the condition in collaboration with the biochemist Karl Closs, and named akrodermatitis enteropathica.<sup>2</sup>

In Chicago (1952), a child was treated with a variety of intestinal disinfectants. It was found that diiodohydroxyquin (Diodoquin) had a surprisingly favourable effect on the skin lesions, after a few weeks of treatment.<sup>3</sup> But, the long-term therapy with quinoline preparations was not recommended because it could lead to retinopathy with optic atrophy in few patients.

Barnes and Moynahan, in 1973, described the association of clinical findings with low plasma zinc levels and demonstrated marked improvement with oral zinc intake.<sup>4</sup> Nowadays, the zinc treatment for AE has been employed around the world and assumed that must be continued indefinitely. Fortunately, nothing has emerged to suggest that long-term zinc treatment leads to any complication.<sup>5</sup>

1- Professora da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e da Universidade Federal do Paraná, Doutora em Medicina (Gastroenterologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo

2- Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná, especialização em Anatomia Patológica

#### Endereço para correspondência:

Professor Lorete Maria da Silva Kotze – Rua Bruno Filgueira, 369 - Conjunto I 205, CEP 80240-220, Curitiba - Paraná - Brazil

Phone/Fax - 55-41-3243-0033 e-mail - loretekotze@hotmail.com

Recebido em: 20/4/2009 Aprovado para publicação em: 30/05/2009

In 2001, Kun Wang et al.<sup>6</sup> reported the AE gene on chromosomal region 8p24.3. Next year the referred authors identified a gene SLC39A4, located in the candidate region. The gene encodes a histidine-rich protein, that was referred as “hZIP4” which is a member of a large family of transmembrane proteins, some of which are known to serve as zinc-uptake proteins. SLC39A4 is abundantly expressed in the apical membrane of mouse enterocytes, suggesting that hZIP4 transporter is responsible for intestinal absorption of zinc.<sup>7</sup>

In the same year, Kury et al.<sup>8</sup> postulated that SLC39A4 is centrally involved in AE, after studying Tunisian patients. In 2004, Kury et al. also described, in details, the molecular bases of AE.<sup>9</sup>

Despite all the progress of the studies, suggesting an intestinal zinc absorption deficiency in AE, the basic defect remains unknown.

In Brazilian patients we found only four reports: Guimarães and Viana (1959),<sup>10</sup> Campos et al. (1969),<sup>11</sup> Perafán-Riveros et al. (2002)<sup>12</sup> and Azevedo et al. (2008).<sup>13</sup>

## CASE REPORT

A full-term Caucasian Brazilian boy, birth weight of 3130g, received breast milk at the hospital for 1 week, when he was adopted. Bovine formula feeding was started. After 18 days, periorificial and acral skin lesions appeared after watery diarrhea, weight loss and dehydration. The diagnosis of AE was made and zinc was started, with improvement. The family moved to another city, where he received low doses of oral zinc sulfate without complete improvement. The treatment was interrupted several times, appearing cheilitis and skin lesions.

At age 2, in the first visit, no episodes of diarrhea were referred. The child was irritable, presented erythematous, scaly plaques with crusts and ulcerations on the perioral and periorbital regions, diaper area and extremities; universal alopecia; paronychia (Figure 1-A).

Laboratory studies revealed normal urinalysis and hematologic values, no parasites in the stools, low plasma levels of zinc and alkaline phosphatase.

The diagnosis of AE was reinforced. The child received adequate doses of oral zinc sulfate. After 1 month there was complete resolution of the skin lesions and start of hair growth (Figure 1-B). He gained weight and height.

In the 5-years of follow-up the boy presented only 2 episodes of *Giardia lamblia* infection (properly treated) and the necessity of adjustment of the oral zinc sulfate doses. Even with slight low levels of zinc he did not present skin lesions. Currently, he is very well (Figure 1-C).



Figure 1- Acrodermatitis enteropathica. A. Acral, periorificial and diaper erythematous lesions associated with alopecia. B. Complete healing of the lesions after 1 month of zinc treatment. C. Current appearance of the patient without skin lesions and normal hair.

## DISCUSSION

AE is considered a rare autosomal recessive disease which incidence is unknown. About 30% of patients have an affected sibling.<sup>14</sup> As our patient was adopted we can not know about his family. AE is described in patients from several countries, with distinct mutations.<sup>9,14</sup> In Brazil there are few reports.<sup>10-13</sup>

The patient presented the characteristic triad of AE (figure 1-A) without intercurrent secondary infections.<sup>12</sup>

Zinc deficiencies can be divided into two groups: congenital form, called AE; and acquired forms, consequent to several basic disorders, drugs, total parenteral nutrition or prematurity.<sup>16</sup> Rare causes of an AE-like eruption are parenteral nutrition without zinc supplementation, Crohn's disease, intestinal bypass procedures, gastrectomy, AIDS, anorexia nervosa and cystic fibrosis. Current studies support the hypothesis, for the hereditary form, of impaired zinc absorption from the gastrointestinal tract, caused by a genetic defect in the production, structure or function of a low molecular weight zinc-binding ligand secreted by the pancreas, present in human breast milk and not in bovine milk. It binds to zinc in the intestinal lumen and transports it into the mucosa.<sup>16</sup>

The disorder usually manifest at the time of weaning - or earlier, in infants who are not breast fed - and can be fatal if untreated.<sup>6</sup> Because the presented patient did not receive breast milk, the deficiency appeared early in life, when bovine formula feeding was introduced.<sup>14</sup>

Zinc is an essential mineral for humans, present in at least 100 metalloenzymes (including alkaline phosphatase), with important role in protein, carbohydrate and vitamin A metabolism; in growth, development, cell proliferation, healing and tissue repair.<sup>17</sup> The major concentration are localized in the kidneys, bones, muscles, eyes, esperma, skin, hair and nails. Zinc is found in red meat, bovine liver, turkey meat, sea food, crab meat, curd cheese, wheath germen, peanuts, nuts, pumpkin seeds and potable water. The greatest fountain is oister. Phytates, found in several vegetables, can difficult zinc absorption as deficiency of iron absorption. Alcool, stress or excessive consumption of zinc (> 150mg/day) can cause nausea, fever, excessive sweat and problems in motor coordination.<sup>12</sup> The daily dose varies with age, the main absorption is in the duodenum and proximal small intestine with major excretion by the intestine and minor by sweat.<sup>18</sup> The man needs, in media, 10mg/day.

The most serious complications in AE are associated to immunodeficiency, resulting in morbidity or mortality secondary to infections. The pointed immune parameters are thymic atrophy, lymphopenia, decreased mitogen responses, decreased cell mediated immune response, decreased levels of immunoglobulin, increased recurrent infections (pneumonia, sepsis, Candida, influenza, colds).<sup>19</sup> Conversely, short periods of zinc supplementation substantially improve immune defense in individuals with zinc deficiency.<sup>19</sup>

Histopatologic examination of the skin in non specific. The skin histological changes vary with the age of the lesion. Secondary infection may complicate the picture.<sup>20</sup> Electron microscopy show lipid droplets and multiple cytoplasmic vacuoles in keratinocytes in the upper dermis. Desmosomes may be diminished, associated often with widening of the intercellular space.<sup>20,21</sup>

Jejunal biopsies are not routinely requested. No consistent abnormality of the jejunal mucosa is seen in light microscopy. Electron microscopy, however, reveals abnormal inclusion bodies in the Paneth cells. In view of the high zinc content of these cells and

the response of this disease to zinc therapy, it has been postulate that a Paneth cell abnormality is concerned in its aetiology.<sup>22</sup>

Zinc supplementation is effective in the treatment of the disease, presumably because the increase in luminal zinc concentration is such that the diffusional component of zinc transport is stimulated.<sup>23</sup> Jamal et al<sup>24</sup> reported that zinc treatment for two patients with AE resulted in remission within the first month of therapy. That's what happened with our patient (figure 1-B). However, any short-term interruption (7-10 days) resulted in almost immediate relapse, with the reappearance of the skin lesions.<sup>24</sup>

There is an inverse relation between zinc and copper that can be detected in the scalp hair of the patients. It is useful to monitor the intake of copper in patients taken relatively high doses of zinc over a long period.<sup>24</sup>

To monitor the oral doses of zinc we can determine zinc levels in hair and erythrocytes, but the plasma level is the most widely used parameter for this control. Another frequent laboratory finding can be the level of urinary zinc excretion.<sup>24</sup> Low levels of serum alkaline phosphatase, a zinc-dependent metalloenzyme, could be a valuable indicator of zinc deficiency.<sup>16, 25</sup> In the patient the levels of this enzyme were low at diagnosis and normal after treatment.

Maverakis et al.<sup>26</sup> report that zinc replacement therapy should be startet at 3mg/kg/day of elemental zinc (there is 50mg of elemental zinc per 220mg zinc sulfate). Serum zinc levels should be monitored and the dose of zinc sulfate should be adjusted appropriately. Patients may require a higher dose than 3mg/kg/day of zinc sulfate to normalize their genetic defect of zinc metabolism. In deficiency dermatitis caused by low dietary zinc, replacement therapy should be initiated at 1mg/kg/day of elemental zinc.

Very little information is available on the long-term prognosis of AE.<sup>27</sup> Some patients cease to take zinc supplements at adolescence, but in such cases chronic zinc deficiency may go unrecognized, with none or mild dermatological manifestation. In adults, chronic zinc deficiency may contribute to central nervous system disturbances such as cerebellar disturbances, parkinsonism and cortical atrophy.<sup>28</sup>

In conclusion, we recommend long-life careful clinical supervision for the patients with AE.



## REFERENCES

1. Van Wouwe JP. Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr* 1989; 149:2-8.
2. Danbolt N, Closs K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol* 1943; 23:172.
3. Dillaha CJ, Lorincz AL, Aavik OR. Acrodermatitis enteropathica. Review of the literature and report of a case successfully treated with diodoquin. *J Am Med Assoc* 1953; 152-9.
4. Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. *Proc R Soc Med* 1973; 66:327-9.
5. Danbolt N. Acrodermatitis enteropathica. *Br J Dermatol* 1979; 100:37-40.
6. Wang K, Pugh EW, Griffen S, et al. Homozygosity mapping places the Acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8p24.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1055-60.
7. Wang K, Zhou B, Kuo Y-M, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in Acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002;71:66-73.
8. Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R. Identification of SLC39A4, a gene involved in Acrodermatitis enteropathica. *Nat Gen* 2002;31:239-40.
9. Kury S, Beziau S, Moisan JP. Bases moléculaires de l'acrodermatite entéropathique. *MS* 2004; 20:1070-2.
10. Guimarães OP, Viana R. Acrodermatite enteropática. Apresentação de um caso. *Pediatria (Rio de Janeiro)*, 1959; 24:352.
11. Campos JVM, Silva LMR, Barbieri D, Zamith VA. Acrodermatite enteropática (Síndrome de Danbolt-Closs). *Arq Gastroenterol (S. Paulo)* 1969; 6:173-8.
12. Perafán-Riveros C, França LFS, Alves ACF, JA. Acrodermatitis enteropathica: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19:426-31.
13. Azevedo PMC, Gavazzoni-Dias MFR, Avelleira JCR, Lerer C, Sousa AS, Azulay DR. Acrodermatitis enteropathica in a full-term breast-fed infant: case report and literature review. *Int J Dermatol* 2008; 47:1056-7.
14. Caputo R, Ackerman AB, Sison-Torre EQ, eds. *Pediatric Dermatology and Dermatopathology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. pp. 67-71.
15. Nakano A, Nakano H, Nomura K, Toyomaki Y, Hanada K. Novel SLC39A4 mutations in Japanese acrodermatitis enteropathica patients. *J Inv Dermatol* 2003; 121.
16. Weismann K, Hoe S, Knudsen L, Sorensen SS. Zinc absorption in patients suffering from acrodermatitis enteropathica and in normal adults assessed by whole-body counting technique. *Br J Dermatol* 1979; 101:573-9.
17. Aggett PJ, Harries JT. The current status of zinc in health and disease states. *Arch Dis Child* 1979; 54:909-17.
18. Prasad A. Discovery and importance of zinc in human nutrition. *Fed Proc* 1984; 43:2829-34.
19. Fraker PJ, King LE, Laaks T, Vollner TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr* 2000; 130:1399S-1406S.
20. Gonzales JR, Boter MV, Sanchez JL. The histopathology of acrodermatitis enteropathica. *Am J Dermatopathol* 1982; 4:303-11.
21. Ginsburg R, Robertson A Jr, Michel B. Acrodermatitis enteropathica. *Arch Dermatol* 1976; 112:653-60.
22. Bohane TD, Cutz E, Hamilton JR, Gall DG. Acrodermatitis enteropathica, zinc, and the Paneth cell. A case report with family studies. *Gastroenterology* 1977; 73:587-92.
23. Davies NT. Studies on the absorption of zinc by rat intestine. *Br J Nutr* 1980; 43:189-203.
24. Jamall IS, Ally KM, Yusuf S. Acrodermatitis enteropathica: Zinc therapy and possible identification of a carrier state through multiple hair zinc analysis over three decades. *Biol Trace Elem Res* 2006 Winter; 114:93-106.
25. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:116-124.
26. Maverakis E, Lynch PJ, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica. *Dermatol Online J* 2008; 3 (3):11.
27. Andrews GK. Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochim Soc Trans* 2008; 36:1242-6.
28. Radja N, Charles-Holmes R. Acrodermatitis enteropathica - lifelong follow-up and zinc monitoring. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:62-3.

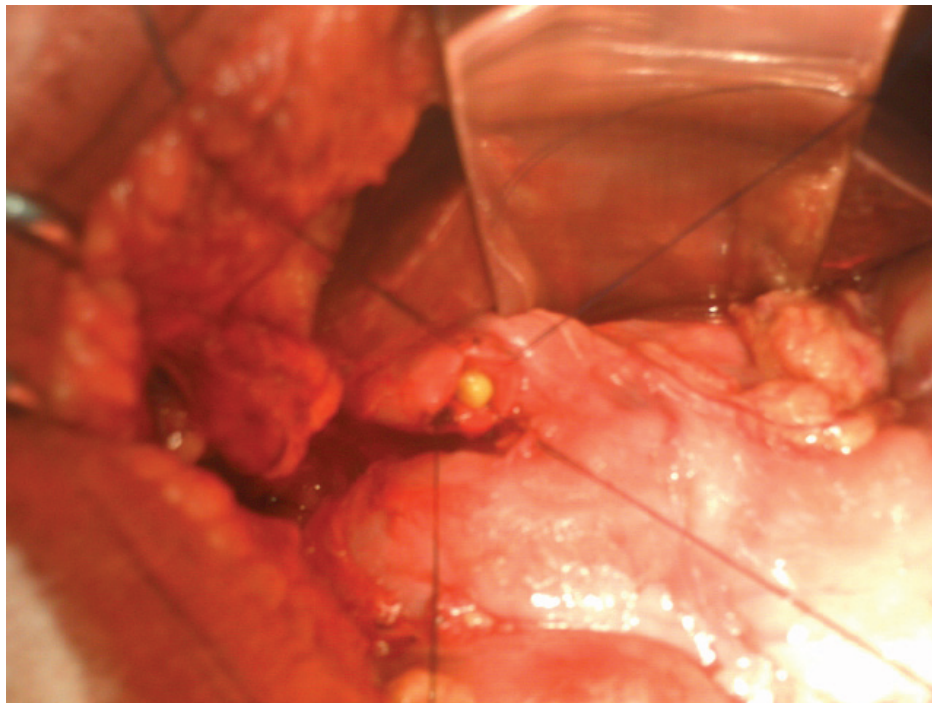
# Imagem em Foco

## Grão de milho na Via Biliar Complicação pós-CPRE

### Corn on the biliary tract. Post-ERCP complication

Durval Renato Wohnrath<sup>1</sup>, Marcelo de Andrade Vieira<sup>2</sup> e Evandro Celio Neri Novaes Junior<sup>3</sup>

EPF, 63 anos, feminina, queixa de dor em hipocôndrio direito há dois anos. Paciente com história de colecistectomia há um ano e seis meses evolui há 30 dias com icterícia, febre (não mensurada) e plenitude pós-prandial. Foi submetida a uma tomografia do abdome que mostrou dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas devido à lesão expansiva na cabeça do pâncreas. No hospital de origem foi realizada uma drenagem das Vias Biliares através da colocação de prótese biliar por CPRE. Após, foi encaminhada para nosso serviço para seguimento do tratamento. Realizamos, então, laparotomia exploradora em que foi evidenciado lesão na cabeça do pâncreas com infiltração da veia mesentérica superior. Feito derivação bilio-digestiva em Y de Roux, gastro-jejuno anastomose a BII e biópsia da cabeça do pâncreas (anatomopatológico: adenocarcinoma da cabeça do pâncreas, bem diferenciado, tipo mucinoso). Durante a cirurgia após ter sido retirada a prótese da via biliar, encontrou-se um corpo estranho no colédoco, cuja macroscopia mostrou tratar-se de grão de milho.



A importância da apresentação deste caso prende-se ao fato de estarmos sempre atentos de que alimentos podem ascender pela via biliar, após drenagem endoscópica com ou sem colocação de prótese, podendo levar a quadros repetidos de colangite.

1- Cirurgião do Departamento Digestivo Alto

2- Residente de Cirurgia Oncológica

3- Residente de Cirurgia Oncológica

**Endereço para correspondência:**

Marcelo de Andrade Vieira – Avenida Almirante Gago Coutinho, 1306, Aeroporto, Barretos – SP CEP: 14783-104

e-mail: mvieiraonco@gmail.com

**Recebido em:** 03/08/2009 **Aprovado para publicação:** 07/04/2010

internacionalmente conhecida como  
**AVAXIM 80<sup>U</sup>**  
**Pediátrica**  
vacina hepatite A (inativada) - infantil

A proteção eficaz contra hepatite **A**<sup>1-3</sup>



- Rápida ação e longa proteção, com ampla resposta imunológica<sup>1</sup>
- Vacina com proteção e segurança adequadas para crianças.<sup>2,3</sup>

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O tratamento com imunossuppressores, radioterapia, antimetabólitos, agentes alquilantes e drogas citotóxicas pode prejudicar a resposta imune à esta vacina. **CONTRAINDICAÇÕES:** A vacinação com esta vacina está contraindicada na presença de alergia a qualquer componente da vacina, à neomicina, polissorbato 80, ou de reações alérgicas ou anafiláticas a doses anteriores da vacina.

**vacina hepatite A (inativada) infantil - Forma Farmacêutica e Apresentações:** Suspensão injetável. - Cartucho contendo uma seringa de 1 dose de 0,5mL; - Cartucho contendo um frasco-ampola de 10 doses de 0,5mL. A vacina hepatite A (inativada) infantil deve ser administrada por via intramuscular, preferencialmente na região deltoide. **USO PEDIÁTRICO.** Cada dose de 0,5mL da vacina contém: Vírus da hepatite A inativado (cepa GMB, cultivada em células diploides MRC5) 80U\* - Hidróxido de alumínio (expresso como alumínio) 0,15mg - 2-fenoxietanol 2,5mcg - Formaldeído 12,5mcg - Meio 199 de Hanks \*\* em água para injeção q.s.p. 0,5mL - A vacina contém traços indetectáveis de neomicina. Na ausência de um padrão de referência internacional, o conteúdo de antígeno é expresso de acordo com a referência interna da empresa. \*\* Meio 199 de Hanks é uma mistura complexa de aminoácidos, sais minerais, vitaminas e outros componentes, diluídos em água para injeção e pH ajustado com ácido clorídrico e hidróxido de sódio. **INDICAÇÕES:** Esta vacina é indicada para a imunização ativa contra a infecção causada pelo vírus da hepatite A em crianças entre 12 meses e 15 anos completos de idade, que estão sob o risco de contrair ou de propagar a infecção, ou são portadoras de doenças que ameaçam sua vida se infectadas pelo vírus da hepatite A. A transmissão do vírus da hepatite A geralmente ocorre pelo consumo de água ou alimento contaminado ou pelo contato pessoa-pessoa. Uma pessoa em contato com um paciente contaminado frequentemente é infectado pela via oral-fecal. A possibilidade de transmissão pelo sangue ou contato sexual (relações oral-anal) também foi demonstrada. **CONTRAINDICAÇÕES:** A vacinação com a vacina hepatite A (inativada) infantil está contraindicada na presença de alergia a qualquer componente da vacina, à neomicina, polissorbato 80, ou de reações alérgicas ou anafiláticas a doses anteriores da vacina. A vacinação deve ser adiada na ocorrência de doença febril, infecção aguda ou doença crônica em evolução. Uma reação sorológica positiva ao vírus da hepatite A não constitui contraindicação à imunização com esta vacina. A vacina apresenta boa tolerabilidade tanto em indivíduos imunes (soropositivos) quanto em indivíduos susceptíveis a infecção (soronegativos). **POSOLOGIA:** Vacinação primária: dose única de 0,5mL. Reforço: dose de 0,5mL a ser administrada após 6-18 meses da vacinação primária, para garantir imunidade de longa duração. Baseado no conhecimento atual, pode-se prever que os anticorpos do vírus da hepatite A persistem por pelo menos 10 anos após a vacinação de reforço. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** A aplicação da vacina deve ser feita com muito cuidado em pessoas que sofrem de distúrbios da coagulação sanguínea ou sob tratamento com anticoagulantes, devido ao risco de hemorragias após a aplicação intramuscular nestes pacientes. Em circunstâncias excepcionais tais como: pacientes com trombocitopenia ou com risco de hemorragia, a vacina pode ser administrada por via subcutânea. A vacina não confere proteção contra infecções causadas pelo vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus da hepatite E ou por outros patógenos que acometem os hepatócitos. Nenhum estudo relativo à administração desta vacina em pacientes com distúrbios imunológicos foi realizado. A imunogenicidade desta vacina pode ser diminuída por tratamentos imunossuppressores ou condição de imunodeficiência. Nestes casos, recomenda-se esperar o final ou um momento de pausa do tratamento antes da vacinação ou fazer um teste sorológico para ter certeza da proteção. Como para qualquer vacina, a aplicação desta vacina pode não proteger 100% das pessoas susceptíveis. A possibilidade de ocorrência de reações de hipersensibilidade aos componentes da vacina deve sempre ser considerada. Antes da administração da vacina, todas as precauções devem ser tomadas no sentido de prevenir o aparecimento de reações adversas. Isto inclui a revisão do histórico do paciente em relação a uma possível sensibilidade a esta vacina ou a outras vacinas semelhantes, histórico das imunizações anteriores e estado de saúde atual. Como em toda vacinação, é recomendado ter medicação apropriada disponível para o caso de uma reação anafilática após a injeção. Esta vacina não deve ser administrada por via intravascular. Deve-se tomar cuidado ao administrar a vacina para que a injeção não atinja um vaso sanguíneo. A seringa e a agulha utilizadas devem ser adequadamente descartadas após o uso para evitar a transmissão de agentes infecciosos. A vacina não deve ser aplicada nas nádegas, devido à variabilidade da quantidade de tecido gorduroso desta região, nem por via intradérmica, pois tais procedimentos podem resultar numa resposta imunológica inadequada. Em decorrência do período de incubação do vírus da hepatite A, no momento da vacinação, o candidato a imunização pode já encontrar-se infectado mas não apresentando o quadro clínico. Nestas circunstâncias, não se sabe se a vacina será eficaz em impedir a ocorrência da doença. - **Uso na gravidez e lactação:** Os efeitos desta vacina sobre o desenvolvimento embriofetal não foram estabelecidos. A administração desta vacina não é recomendada durante a gravidez, a não ser que haja alto risco de infecção. Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica. Esta vacina pode ser utilizada durante a amamentação. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O tratamento com imunossuppressores, radioterapia, antimetabólitos, agentes alquilantes e drogas citotóxicas pode prejudicar a resposta imune à esta vacina. Esta vacina pode ser administrada concomitantemente à imunoglobulina, desde que se utilizem regiões anatômicas distintas. Nestas circunstâncias, a frequência de soroconversão não é modificada, contudo, os títulos de anticorpos podem se mostrar inferiores aos obtidos com a vacina isolada. A vacina pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas em locais diferentes de aplicação. **EVENTOS ADVERSOS:** Mais de 3.000 crianças, com idades entre 12 meses e 15 anos completos (cerca de 5.900 doses administradas) foram vacinadas com esta vacina durante o desenvolvimento clínico. As reações adversas decorrentes da aplicação desta vacina são, em geral, de intensidade leve e restritas aos primeiros dias após a vacinação, desaparecendo espontaneamente. A ocorrência destes relatos foi menos frequente após a dose de reforço. Entretanto, como ocorre com todo medicamento, a utilização comercial expandida da vacina pode revelar eventos adversos raros. Os relatos mais comuns, com incidência de 1% a 10%, são as reações no local da aplicação, tais como dor, vermelhidão e edema e duração, e as reações sistêmicas, tais como cefaleia, distúrbios gastrintestinais (dor abdominal, diarreia, náusea, vômito), mialgia e artralgia, distúrbios de comportamento transitórios (diminuição do apetite, insônia, irritabilidade), febre e astenia. Os relatos mais raros, com incidência menor que 1%, são as manifestações cutâneas (*rash* e urticária). A vacina apresenta boa tolerabilidade tanto em indivíduos imunes (com sorologia positiva) para o vírus da hepatite A, quanto em indivíduos susceptíveis à infecção (com sorologia negativa). **Registro MS nº:** 1.1609.0044 - **Fabricado por:** Sanofi Pasteur SA - 2, Pont Pasteur, 69007 - Lyon, França - **Serviço de Informação sobre Vacinação:** 0800 14 84 80. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Referências:** 1. Dagan R, Greenberg D, Weber F. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A pediatric vaccine: three-year post-booster follow-up. *Vaccine*. 2005 Oct 25;23(44):5144-8. 2. Dagan R, Greenberg D, Goldenberg-Gehlman P, Vidor E, Briantais P, Pinsk V, *et al.* Safety and immunogenicity of a new formulation of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 1999 Apr 9;17(15-16):1919-25. 3. Abarca K, Ibáñez I, Perret C, Vial P, Zinsou JA. Immunogenicity, safety, and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children. *Int J Infect Dis*. 2008 May;12(3):270-7

Material para distribuição médica

**sanofi pasteur**  
A divisão vacinas do Grupo sanofi-aventis

Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5.200 - CEP 05693-000 - São Paulo - SP  
[www.sanofipasteur.com.br](http://www.sanofipasteur.com.br) - SIV 0800 148480 / SAC 0800 119020

**sanofi aventis**  
O essencial é a saúde

Impressão: 2009

BR-AV8-10.02.01

Quando todos os IBPs são iguais\*,  
a economia faz diferença<sup>1,2</sup>

# PRAZOL® lansoprazol

A melhor relação custo-benefício entre os IBPs<sup>1-4</sup>

✓ **Ação bactericida**

Na eliminação do *H. pylori*<sup>6</sup>

✓ **Ação rápida**

Apresenta pico médio plasmático entre 1,5 e 2,2 horas em jejum<sup>5</sup>

✓ **Efeito prolongado**

As cápsulas gelatinosas de **Prazol®** tem grânulos de liberação retardada<sup>5</sup>



(1 mês de tratamento: R\$ 42,00)



**\*Prazol® tem a mesma eficácia terapêutica aos outros IBPs na DRGE, Esofagite e Pirose<sup>1,3,4</sup>**

**Referências bibliográficas:** 1. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000; 40(1): 52-62. 2. Revista Kairos Janeiro/2010. 3. Manzionna G, Pace F, Porro GB. Efficacy of lansoprazole in the short and long-term treatment of Gastro-oesophageal reflux disease. A Systematic Overview. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 450-56. 4. Howden CW, Ballard ED, Robieson W. Evidence for Therapeutic Equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole 40 mg in the treatment of erosive oesophagitis. *Clin Drug Invest* 2002 (22): 99-109. 5. Bula do Produto. MS: 1.0181.0214. 6. Nakao M, Malfertheiner P. Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and pantoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 1998 Mar;3(1):21-7.

**Prazol®** – lansoprazol – cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos de liberação retardada de 30 mg (embalagens com 7 e 14 cápsulas) e 15 mg (embalagens com 7, 14 e 28 cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos de liberação retardada). **Indicações:** Prazol® 30 mg: cicatrização e alívio sintomático de esofagite de refluxo, de úlcera duodenal e de úlcera gástrica em tratamento de curto prazo. Para tratamento a longo prazo de pacientes hipersecretores, portadores ou não de síndrome de Zollinger-Ellison; Prazol® 15 mg: manutenção da cicatrização de esofagite de refluxo erosiva, de úlcera duodenal e de úlcera gástrica. **Contraindicações:** hipersensibilidade conhecida ao lansoprazol ou a qualquer outro componente da fórmula. **Precauções e Advertências:** ingerir as cápsulas pela manhã, inteiras, sem mastigar e em jejum. O perfil farmacocinético de lansoprazol pode ser modificado por insuficiência hepática moderada a severa, bem como em idosos. Deve-se ter cautela na prescrição a pacientes idosos com disfunção hepática, durante a gravidez e no período de amamentação. Cautela na administração de doses subsequentes maiores que 30 mg por dia para idosos. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso em crianças. **Interações Medicamentosas:** com teofilina, um pequeno aumento (10%) na depuração de teofilina foi observado; com sucralfato, retarda a absorção de lansoprazol; possível interferência na absorção de cetozonazol, ésteres da ampicilina, sais de ferro, digoxina. **Reações Adversas:** diarreia, cefaleia, tontura, náusea, constipação, dor abdominal, síndrome gripal, dor no peito, anomalias gastrointestinais (pólipos), artralgia. **Posologia:** úlcera duodenal: 30 mg ao dia, por duas a quatro semanas; úlcera gástrica e esofagite de refluxo, incluindo úlcera de Barrett: 30 mg ao dia, por quarto a oito semanas; síndrome de Zollinger-Ellison: dose inicial de 60 mg ao dia, por três a seis dias. Tratamento de manutenção da cicatrização de esofagite de refluxo, de úlcera duodenal e de úlcera gástrica: 15 mg uma vez ao dia. USO ADULTO. **Registro no MS:** 1.0181.0214. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Material destinado aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Impresso em Março/2010.

 Serviço de  
Informações Medley  
0800 7298000  
www.medley.com.br  
Uma empresa do Grupo sanofi-aventis

