

Manejo das complicações gastroenterológicas no paciente diabético

Management of gastroenterological complications in diabetic patients

—————

José Galvão-Alves

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

—————

Bruna Cerbino de Souza

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

—————

Correspondência

José Galvão-Alves

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

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 1

Outros tipos específicos de DM.

Defeitos genéticos na função das células beta

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

Defeitos genéticos na ação da insulina

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

Doenças do pâncreas exócrino

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

Endocrinopatias

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

Induzido por medicamentos ou agentes químicos

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

Infecções

- Rubéola congênita
- Citomegalovírus
- Outros

Formas incomuns de DM autoimune

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

Outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM

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

DIAGNÓSTICO

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

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

COMPLICAÇÕES GASTROENTEROLÓGICAS DO DM

Doença do refluxo gastroesofágico

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

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

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

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

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

Gastroparesia

Gastroparesia é uma síndrome clínica que se caracteriza pelo retardo no

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

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

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

Fisiologia normal do esvaziamento gástrico

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

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

Patogenia da gastroparesia diabética

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

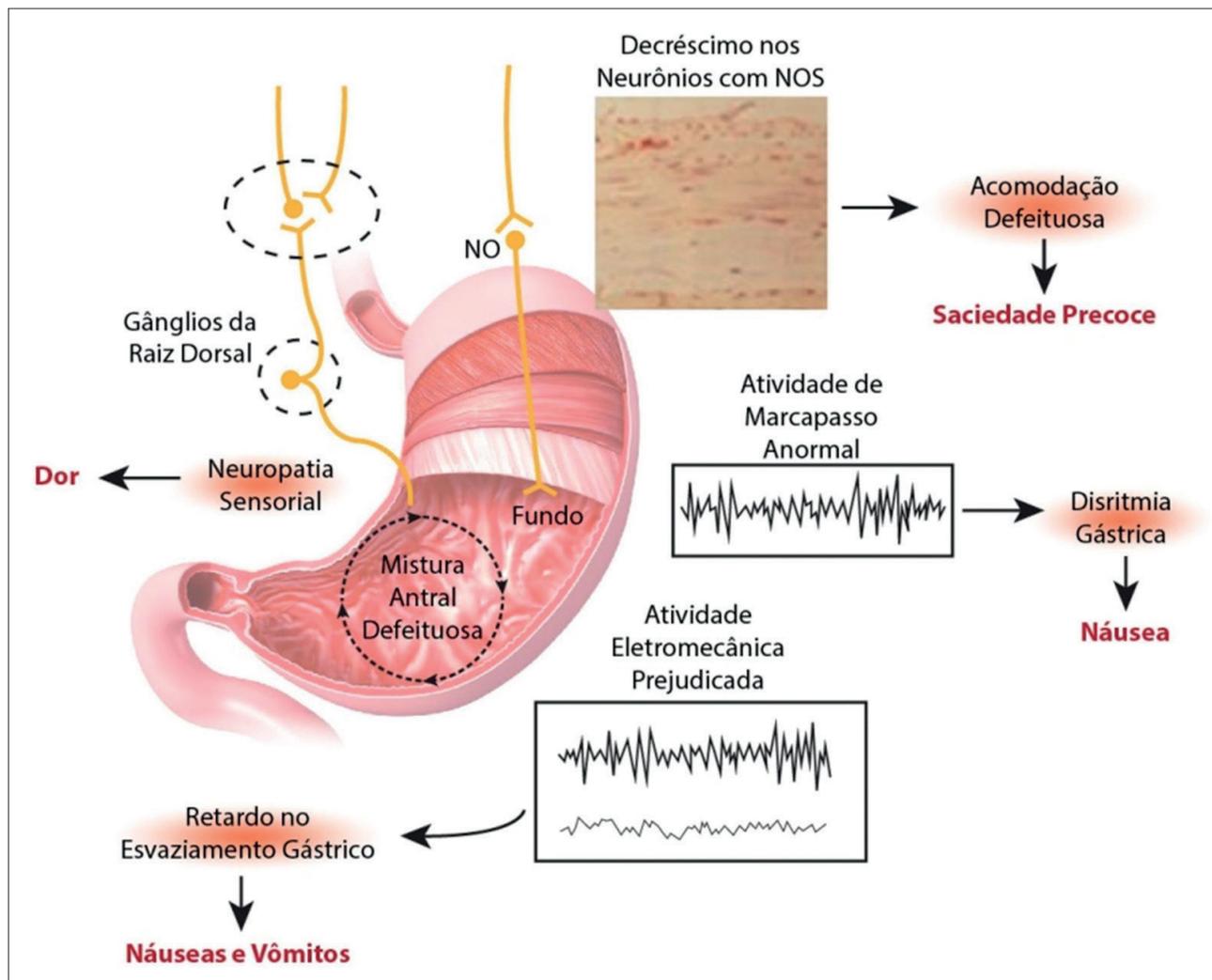


Figura 1

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

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

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

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

Diagnóstico

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

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

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

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

Tratamento

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

Abordagens gerais e dietéticas

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

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

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

Terapia farmacológica

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

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

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

Tratamentos endoscópicos e cirúrgicos

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

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

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

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

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

Insuficiência exócrina do pâncreas

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

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

Fisiologia pancreática normal

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

Patogenia da IEP causada pelo DM

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

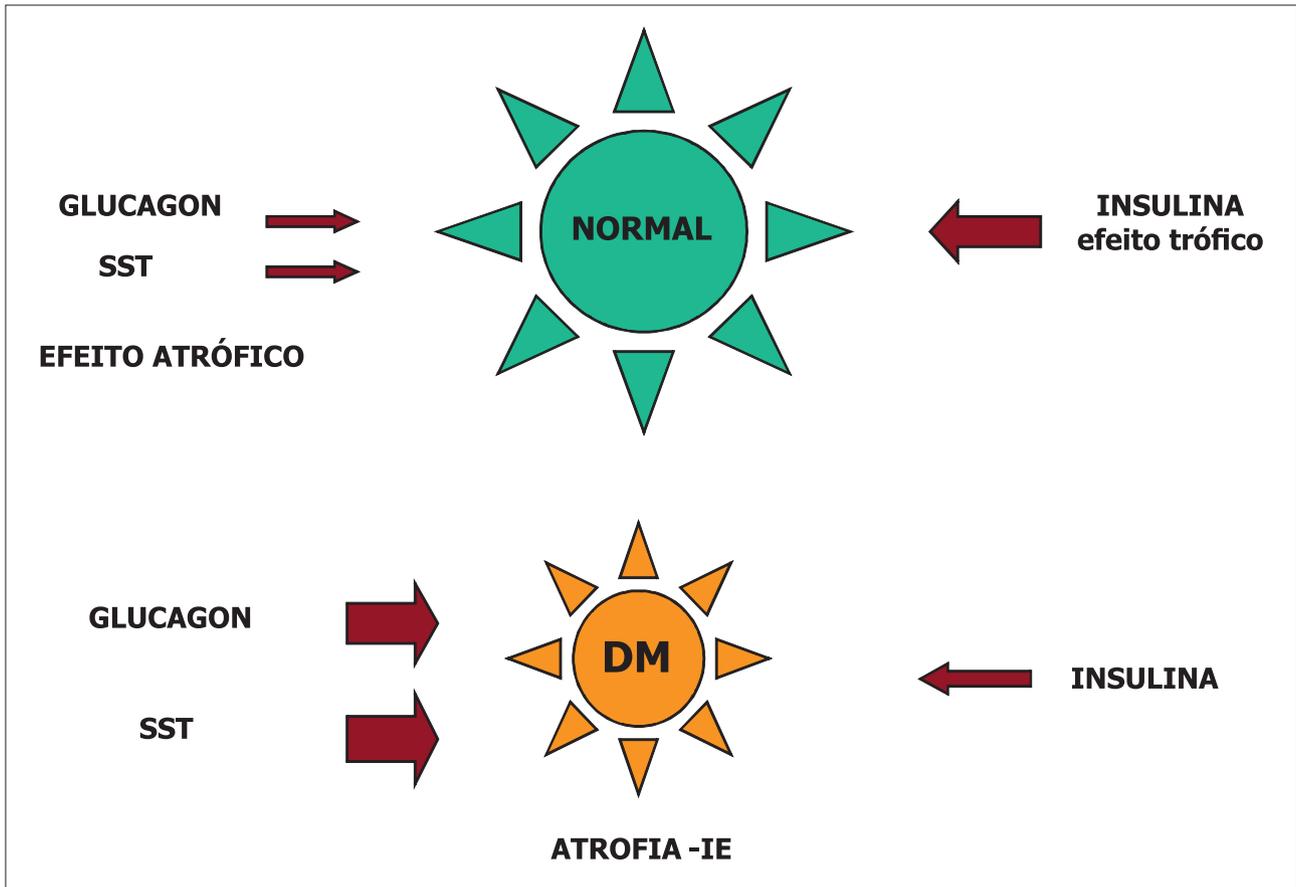


Figura 2

Efeitos da insulina

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

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

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

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

Diagnóstico

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

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

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

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

Tratamento

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

Orientações dietéticas

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

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

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

Reposição oral de lipase

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

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

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

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

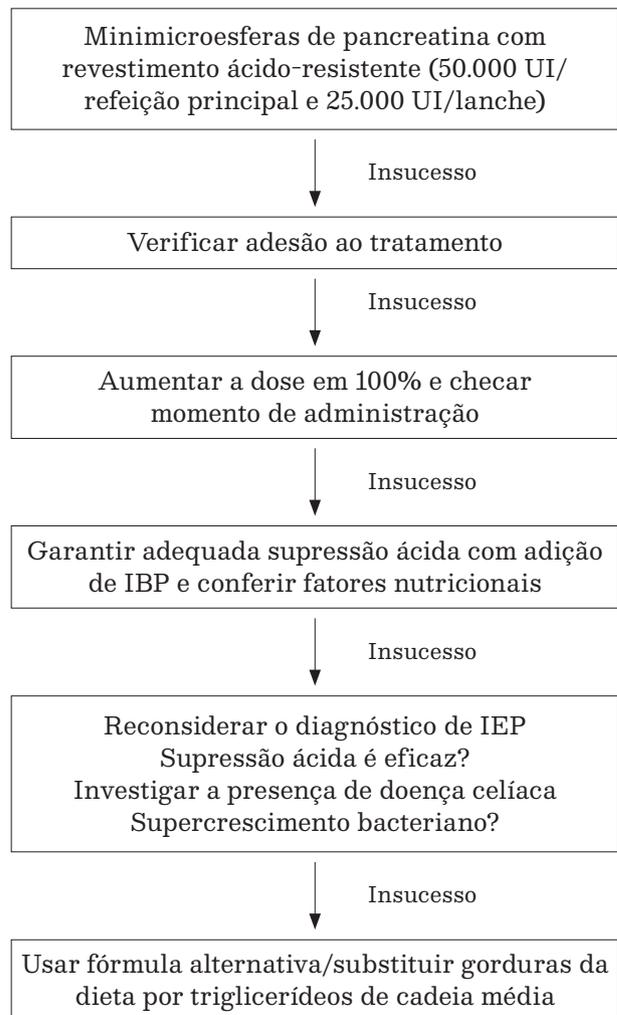


Figura 3

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

Supercrescimento bacteriano do intestino delgado

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

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

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

Patogenia da enteropatia diabética

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

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

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

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

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

Diagnóstico

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

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

Tratamento

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

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

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

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

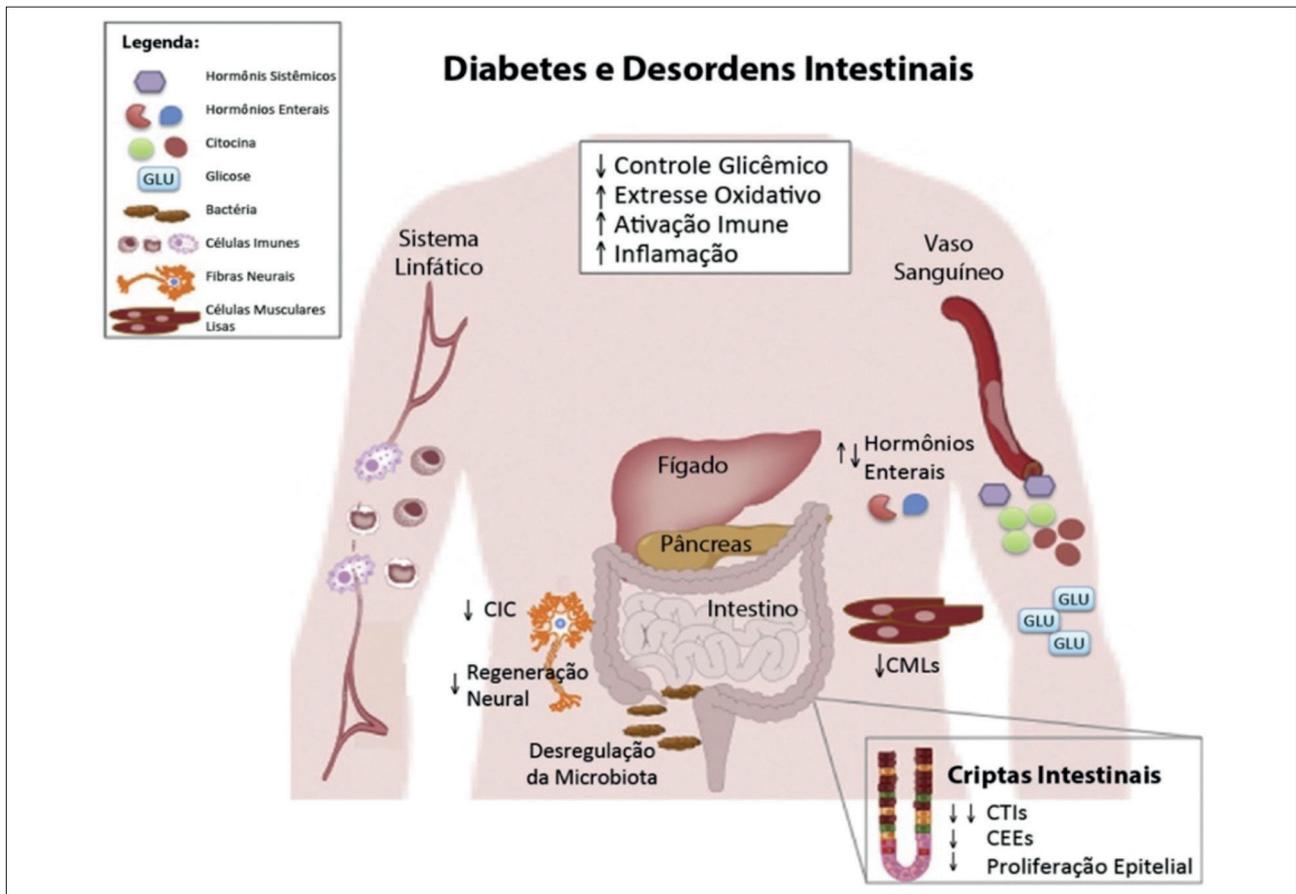


Figura 4

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

Doença hepática gordurosa não alcoólica

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

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

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

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

Patogenia

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

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

Diagnóstico

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

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

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

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

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

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

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

Tratamento

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

Modificações no estilo de vida e redução do peso corporal

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

Terapia farmacológica

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

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

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

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

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

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

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

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

Cirurgia bariátrica

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

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

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

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

Hepatopatia glicogênica

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

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

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

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

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

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

Conclusão

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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