

1001010 - DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E IMUNOLÓGICAS
2020

FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS DO TRATO GASTROINTESTINAL: ESÔFAGO E ESTÔMAGO



PROF. DR. JOÃO PAULO FABI

jpfabi@usp.br

DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO EXPERIMENTAL
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Direcionamento de estudo

- Como é controlada a secreção ácida no estômago?
- Quais são os fatores estimulantes / inibitórios?
- Quais são as células participantes no processo?
- Quais são as moléculas regulatórias e seus alvos?
- Como o esôfago, estômago e duodeno se protegem da ação ácida? Construa um quadro com a diferenciação entre gastrite e úlcera péptica
- Qual são as principais causas e complicações da doença do Refluxo Gastro-esofágico?
- Quais são as diferenças entre gastrite e úlcera?
- Qual o papel do *H. pylori* na gastrite?
- Quais são as causas e complicações da úlcera péptica?
- Qual é o papel dos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) neste processo?



FISIOLOGIA DO APARELHO DIGESTIVO (TRATO GASTROINTESTINAL)

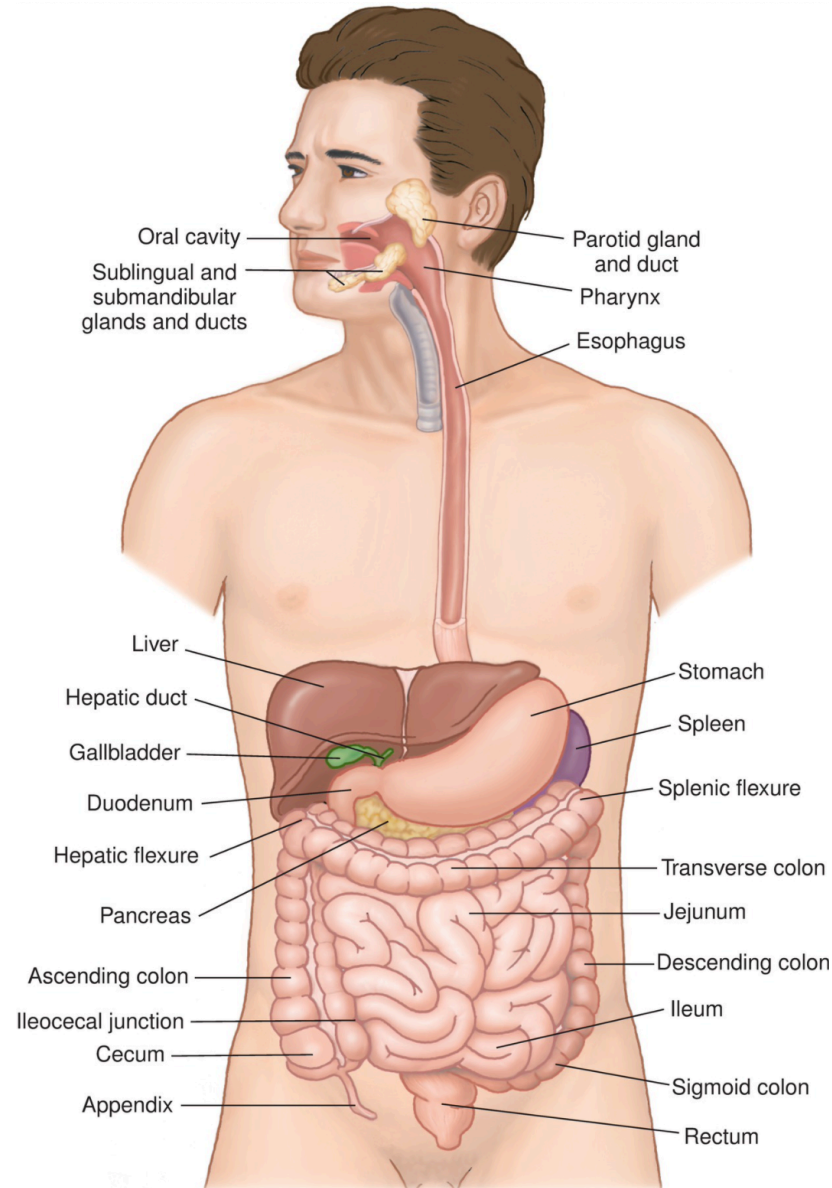
PRINCIPAL FUNÇÃO

A partir dos alimentos ingeridos, obter moléculas necessárias para a manutenção, crescimento, reprodução e demais necessidades energéticas do organismo.

Cada músculo nas camadas do TGI funciona como um sincício; isto é, quando um potencial de ação é iniciado em qualquer lugar dentro da massa muscular, geralmente viaja em todas as direções no músculo.



FISIOLOGIA DO APARELHO DIGESTIVO (TRATO GASTROINTESTINAL)

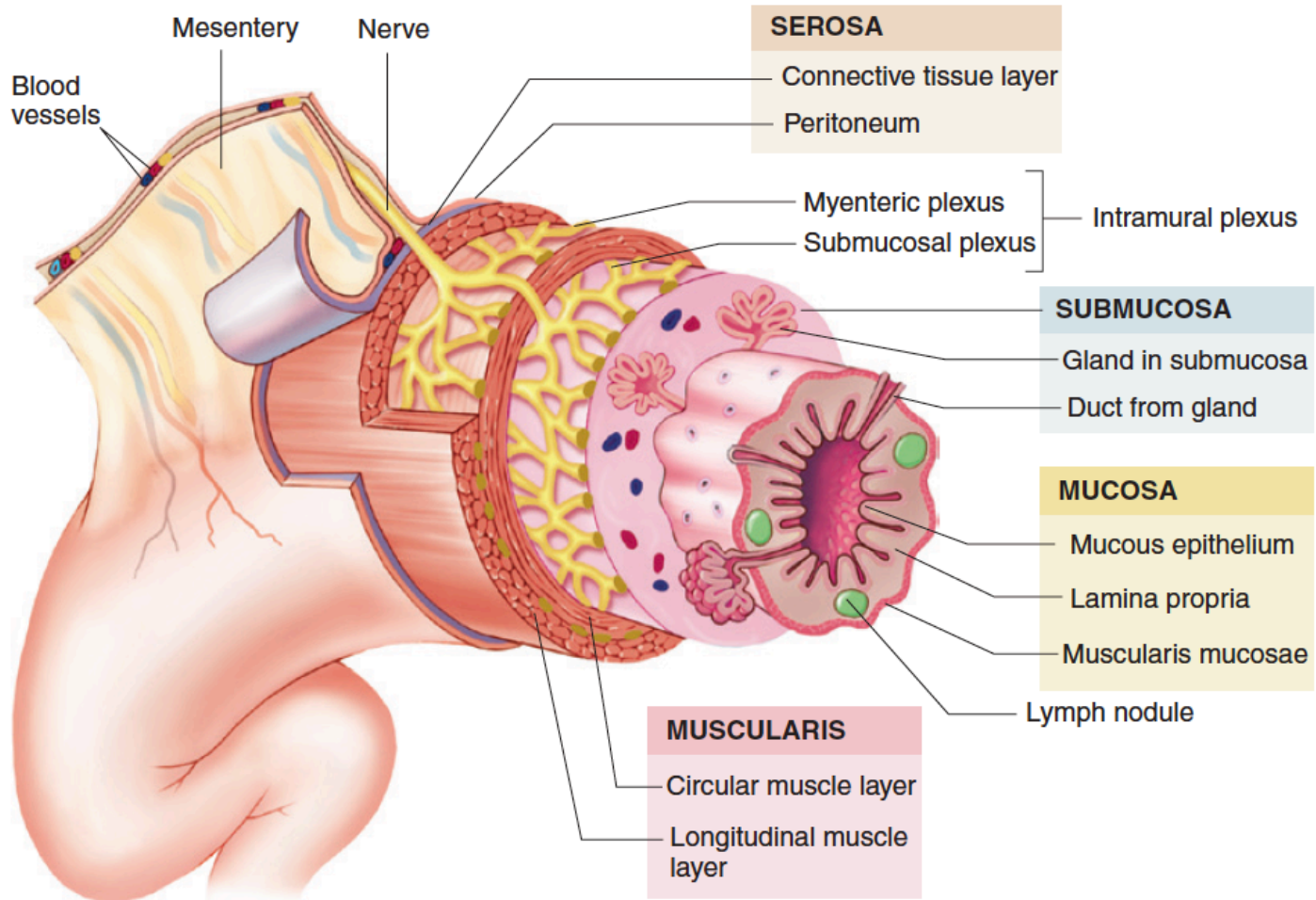


FUNÇÕES DO EPITÉLIO DO TGI

- Promover barreira seletivamente permeável entre o conteúdo do lúmen e os tecidos dos organismos
- Facilitar transporte e digestão
- Promover absorção dos produtos da digestão
- Produzir hormônios
- Produzir muco para lubrificação
- Secreção de enzimas
- Secreção de suco gástrico



FUNÇÕES DO EPITÉLIO DO TGI



Estímulo elétrico do TGI

- Contrações tônicas e contrações rítmicas;
- Características de músculo liso;
- Esfíncteres pilórico, ileocecal e anal serve para regular o movimento de nutrientes através do TGI;
- Movimentos de mistura e propulsão.



Estímulo elétrico do TGI

- O movimento propulsivo do TGI é o peristaltismo;
- Propriedade inerente a qualquer tubo de músculo liso que, como o intestino, é um sincício funcional;
- No antro pilórico (região menor em volume e com paredes muito espessas) tornam-se muito mais vigorosos e também aumentam a velocidade.



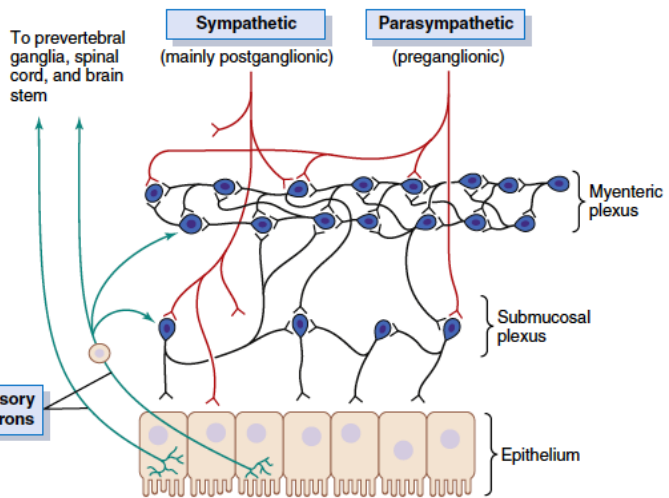
FISIOLOGIA DO APARELHO DIGESTIVO

25 potenciais substâncias neurotransmissoras que são liberadas pelas terminações nervosas de diferentes tipos de neurônios entéricos:

acetilcolina, norepinefrina, trifosfato de adenosina, serotonina, dopamina, colecistocinina (CCK), substância P, (8) polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP), somatostatina, leu-encefalina, met-encefalina, bombesina, neuropeptídeo Y, óxido nítrico, dentre outros

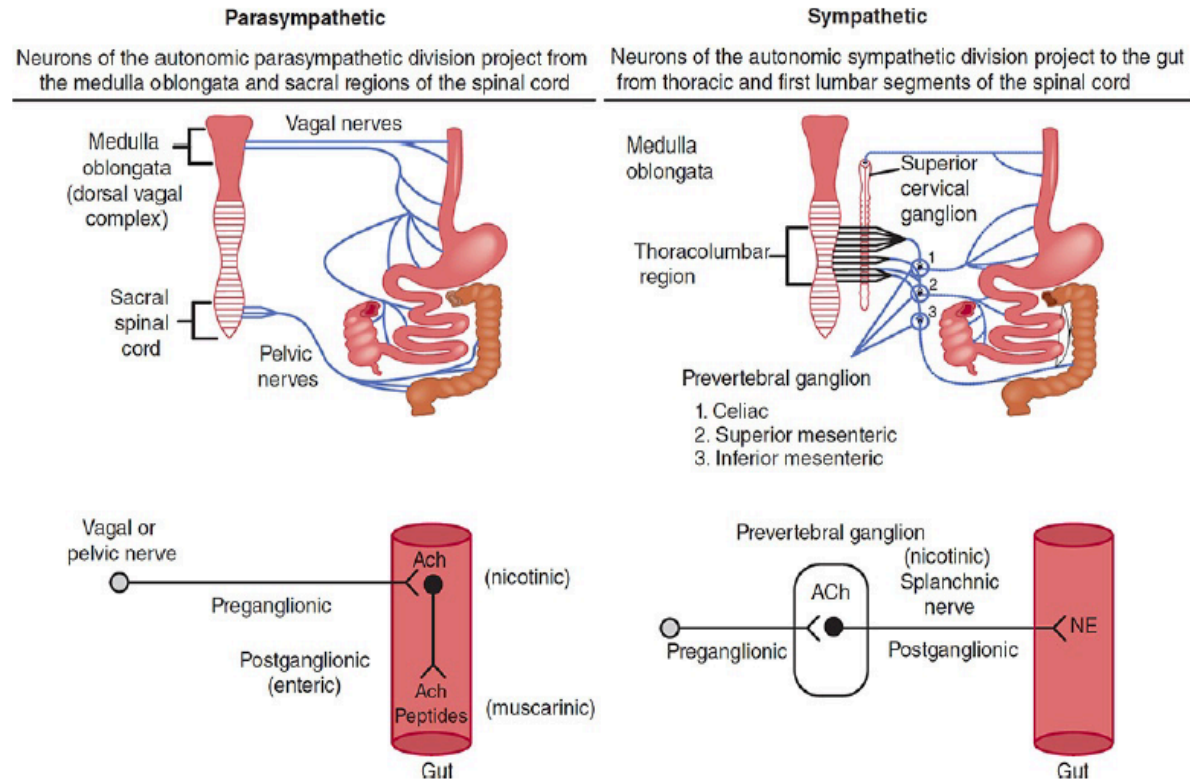


FISIOLOGIA DO APARELHO DIGESTIVO



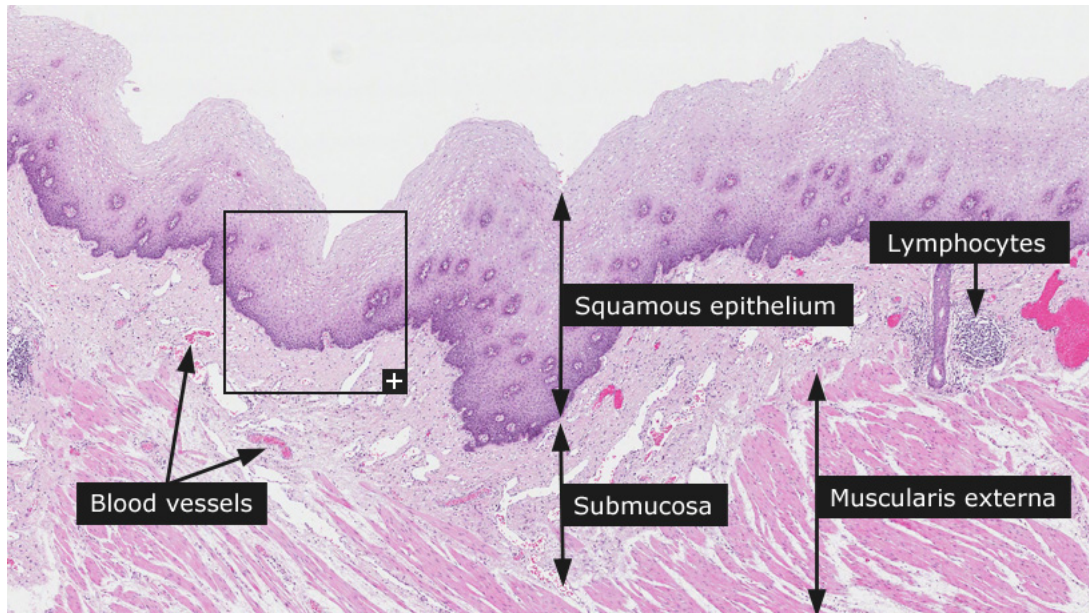
A estimulação parassimpática (ACh) aumenta a atividade do Sistema Nervoso Entérico. O efeito parassimpático no intestino é dividido em divisões cranianas e sacrais.

A estimulação simpática (NE e EP) geralmente inibe a atividade do TGI. As fibras simpáticas para o trato gastrointestinal se originam na medula espinhal entre segmentos T5 e L2

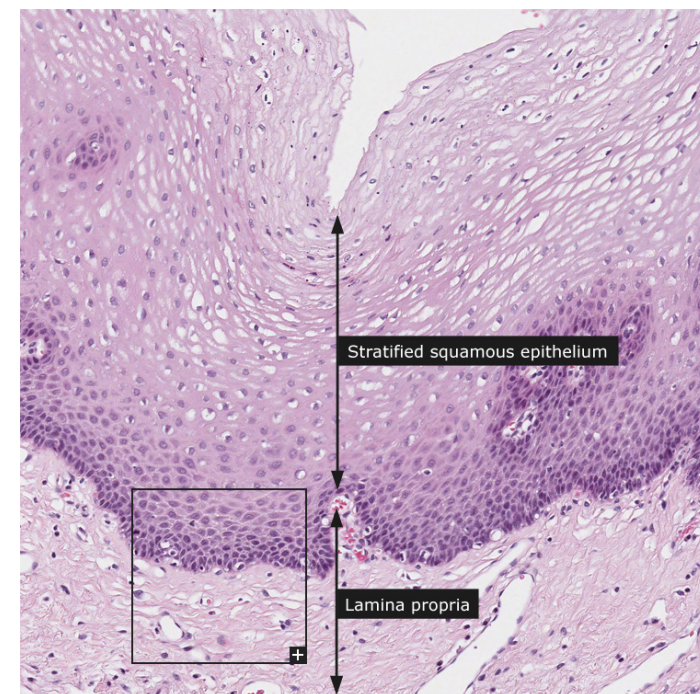
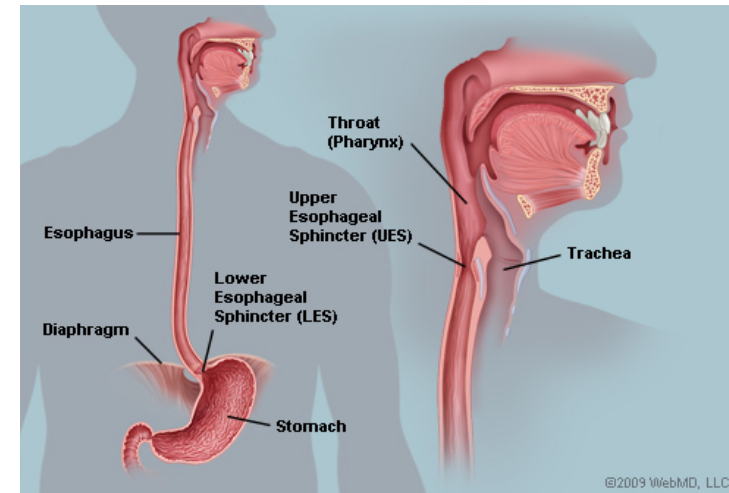


ESÔFAGO

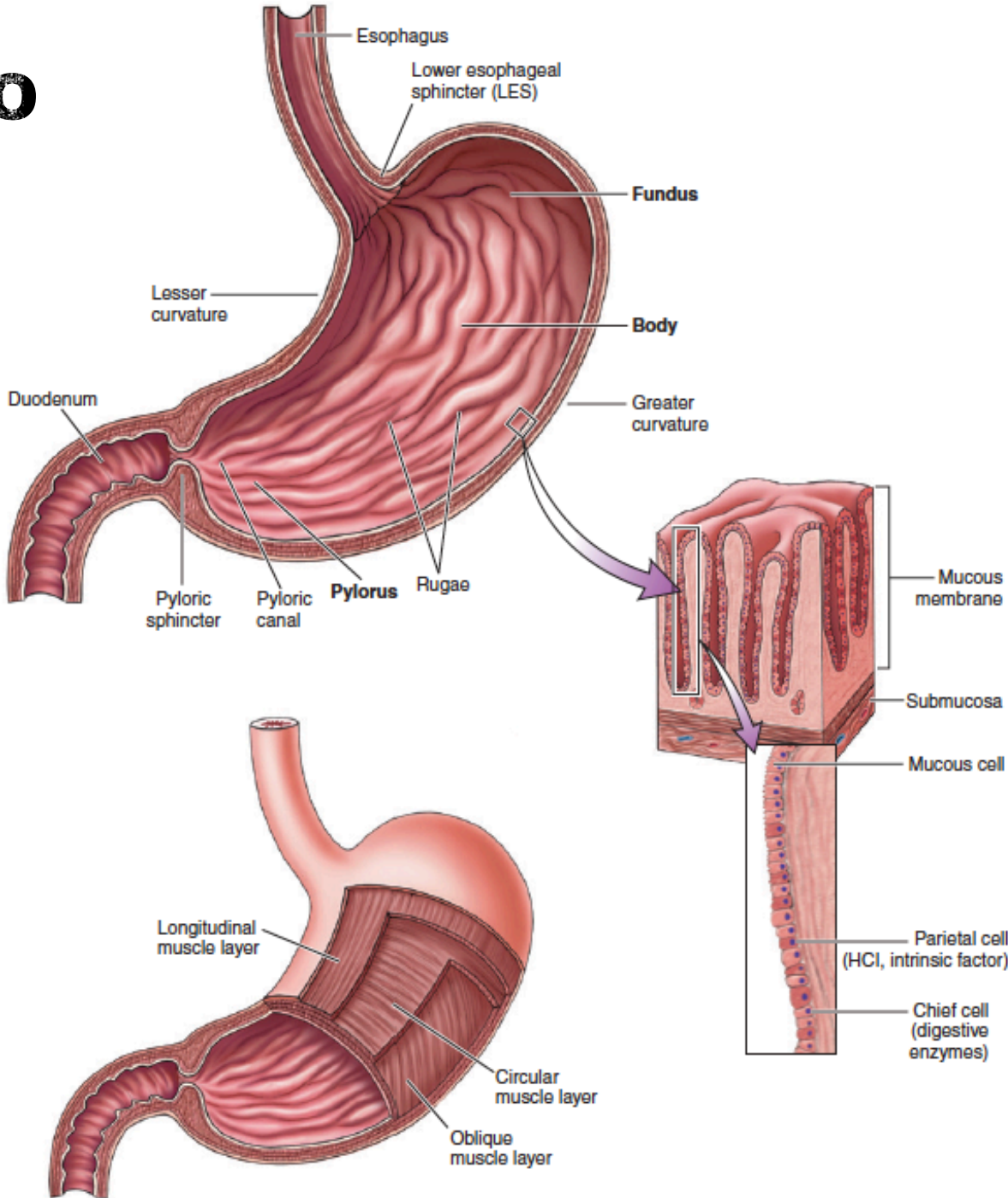
Tubo muscular de aproximadamente 25 cm de comprimento



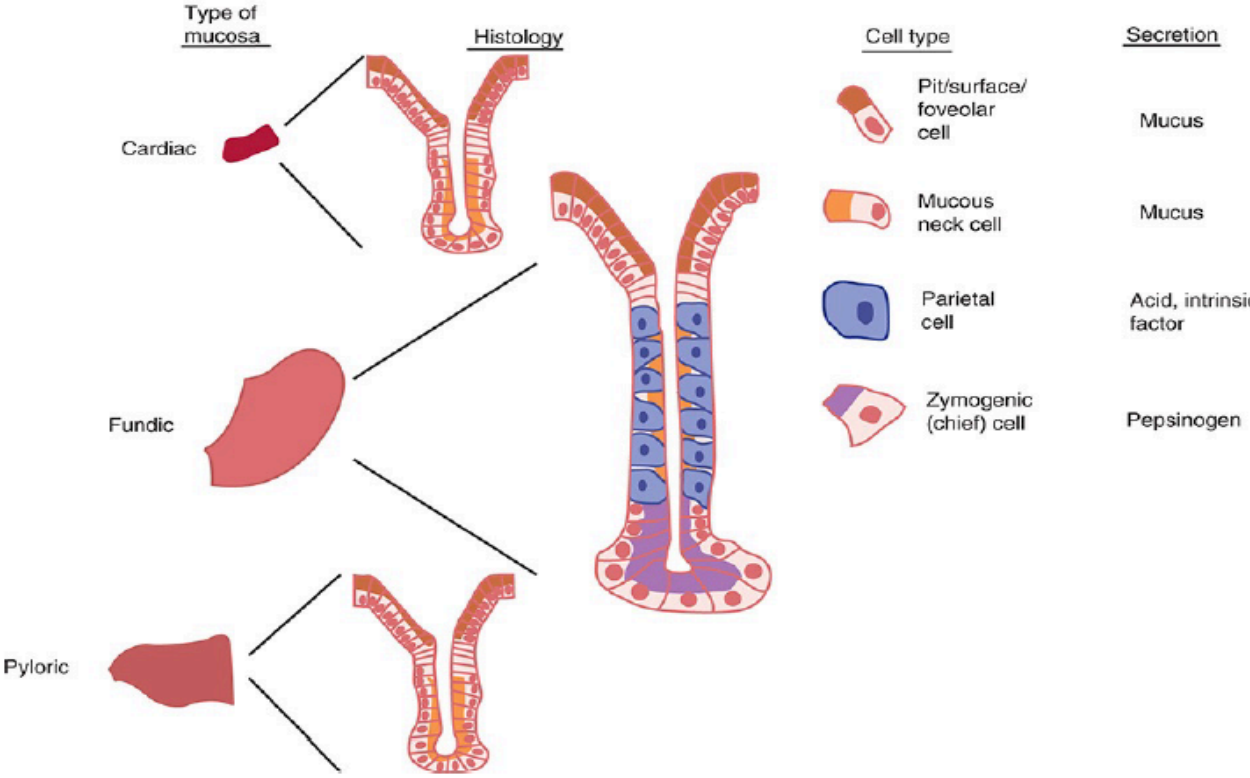
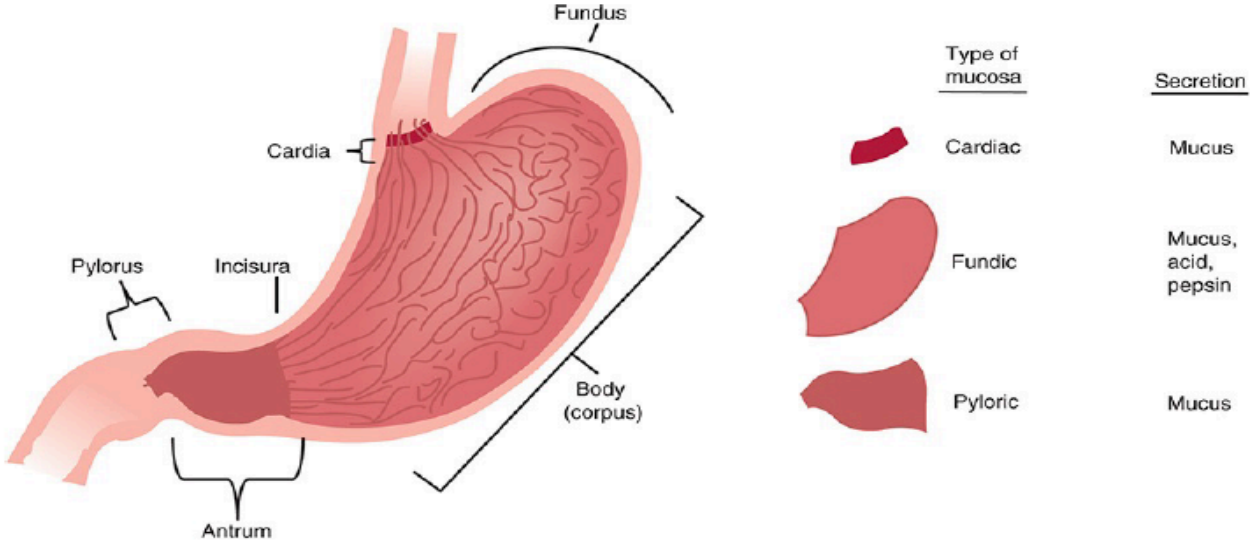
Células se assemelham às musculares, com uma camada de epitélio esquamoso



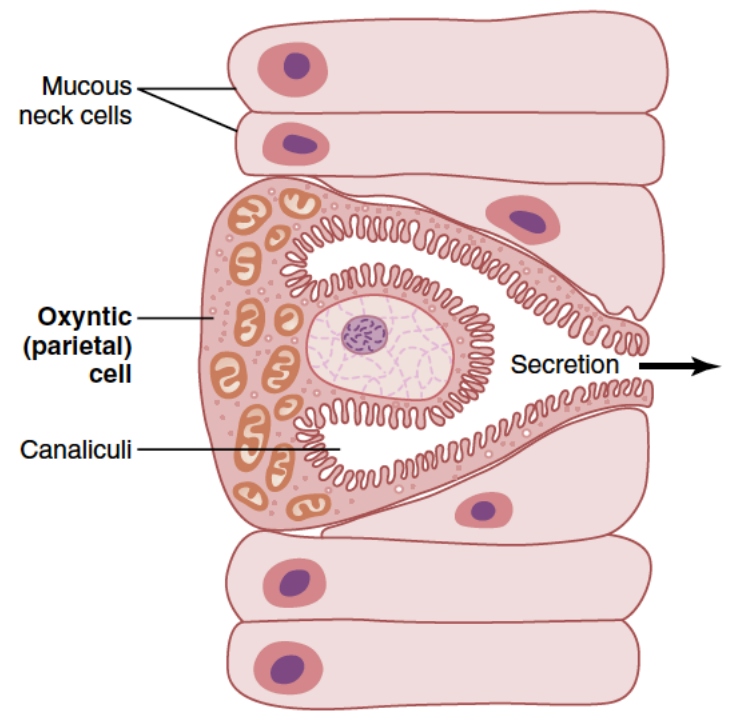
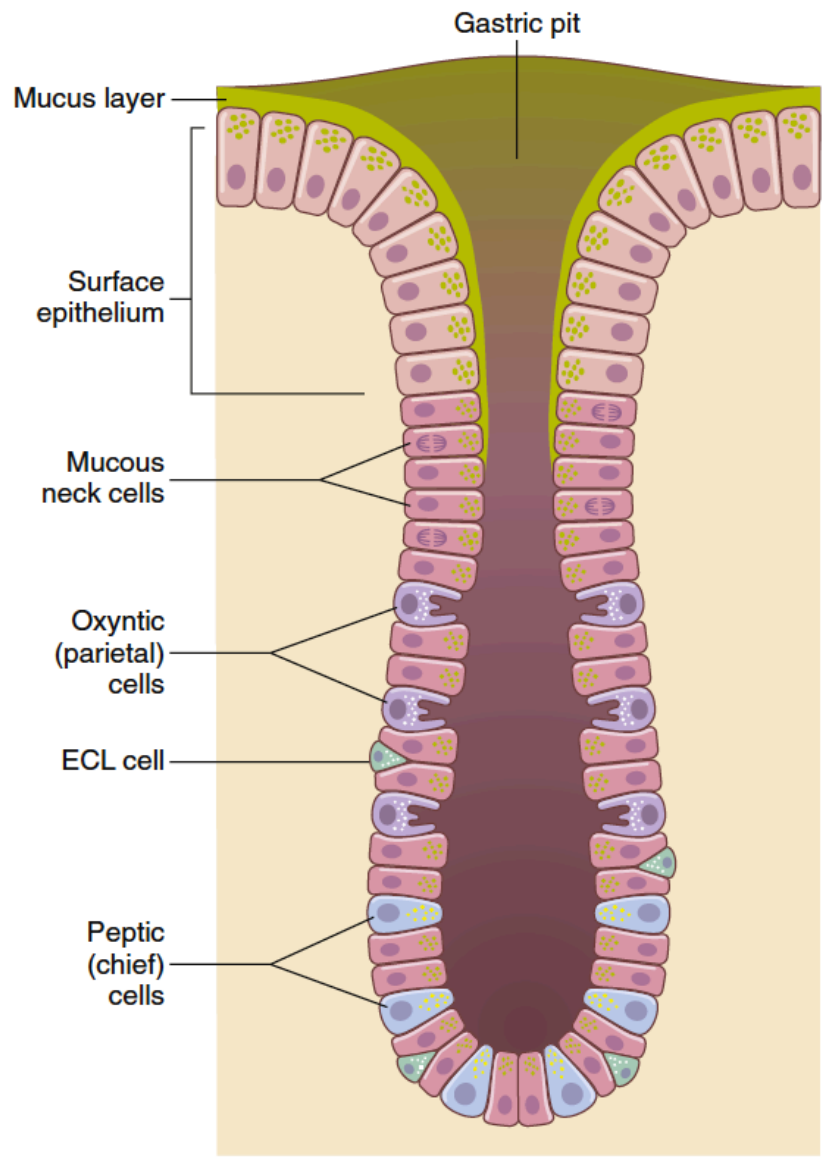
ESTÔMAGO



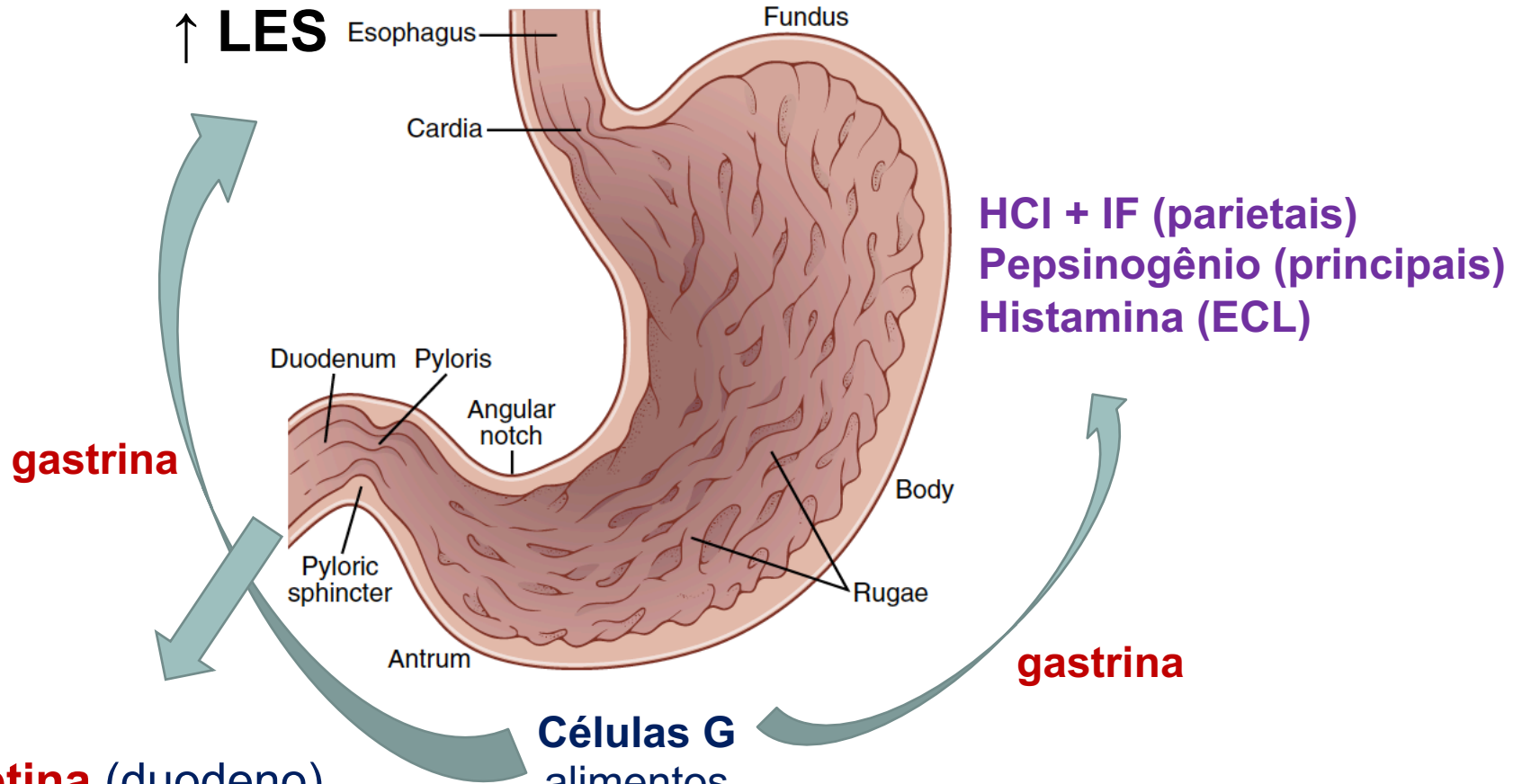
ESTÔMAGO



ESTÔMAGO



FISIOLOGIA DA FUNÇÃO ESTOMACAL



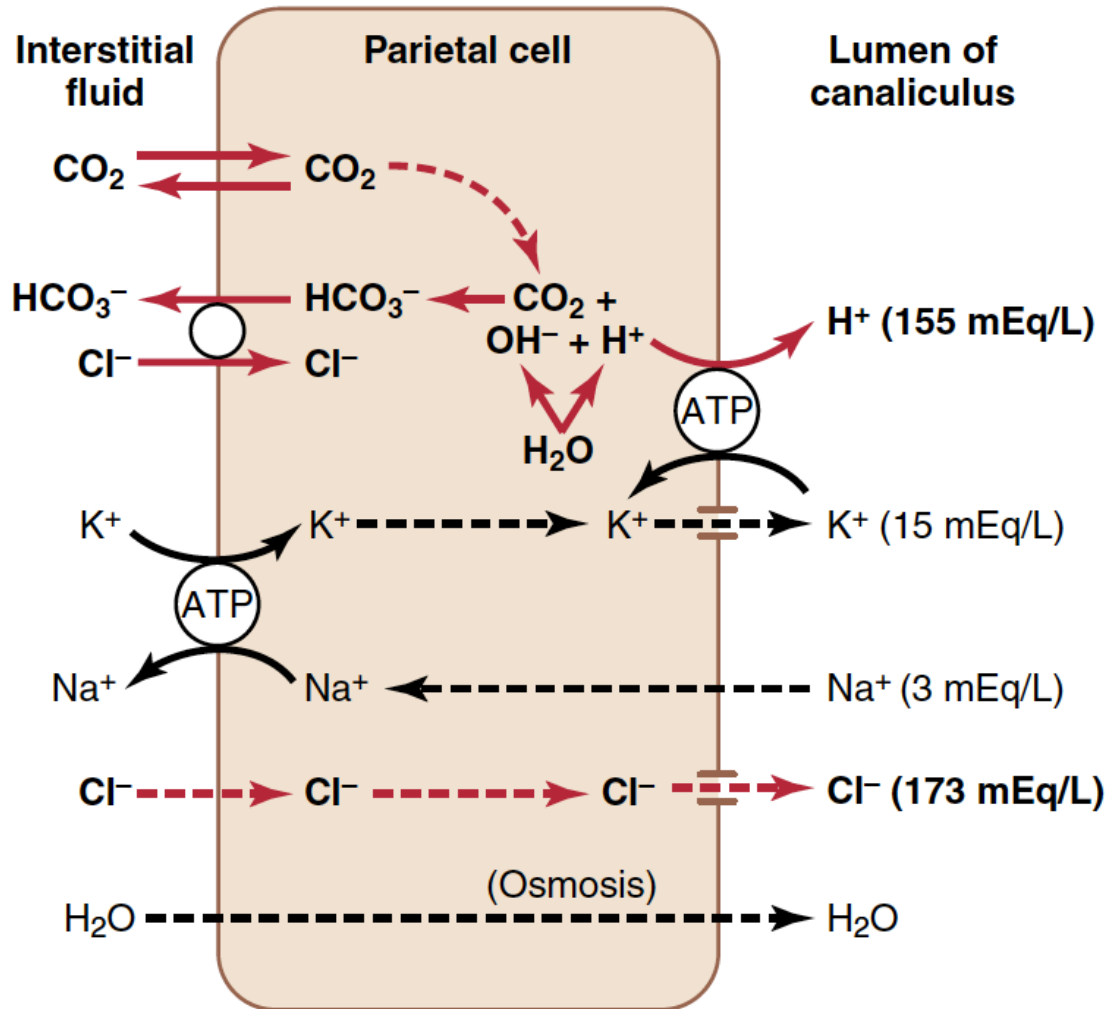
Secretina (duodeno)
- pâncreas / HCO_3^-

CCK (jenuno):
- bile

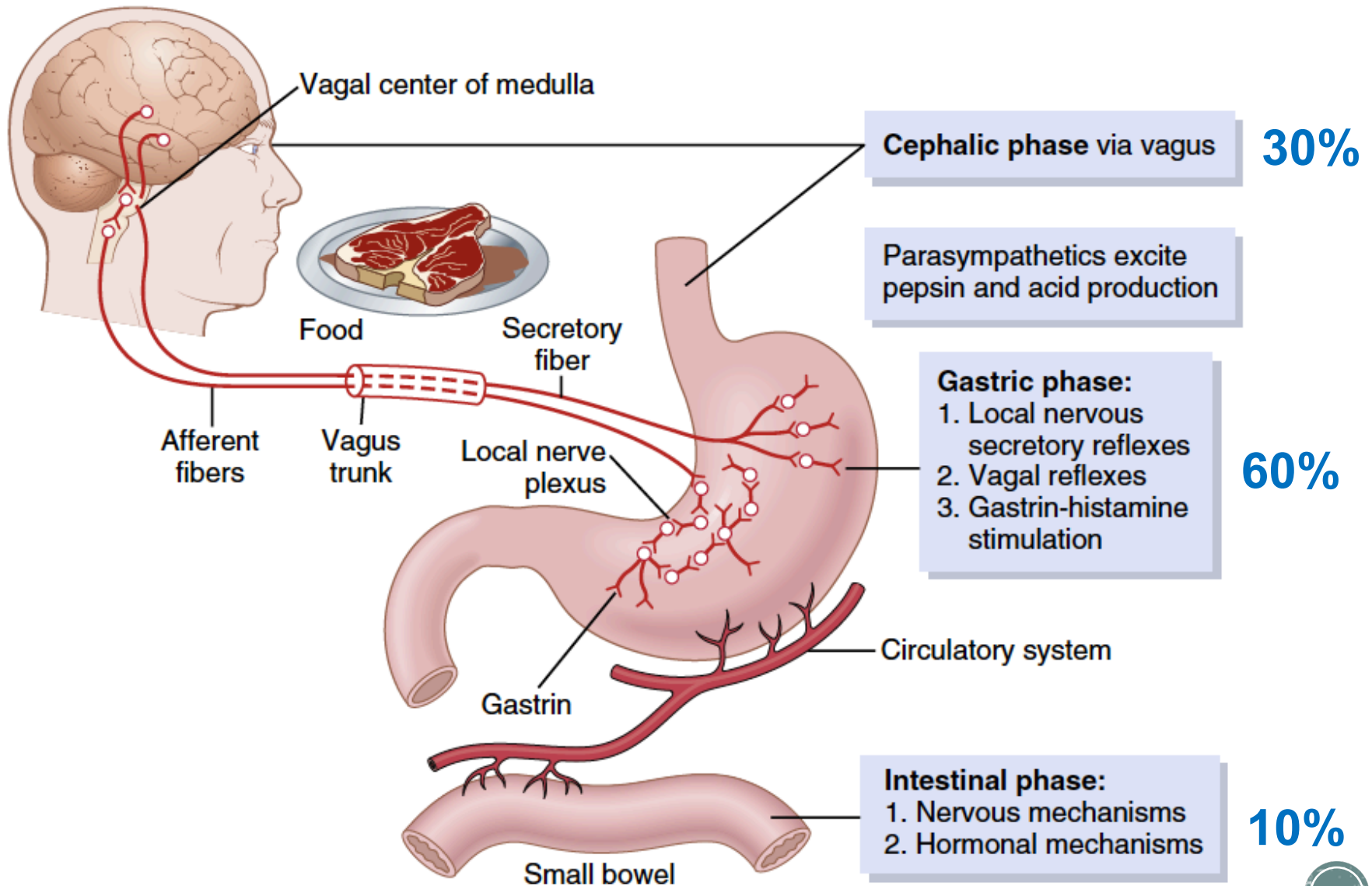


FISIOLOGIA DA FUNÇÃO ESTOMACAL

Bomba H^+ / K^+ / ATP

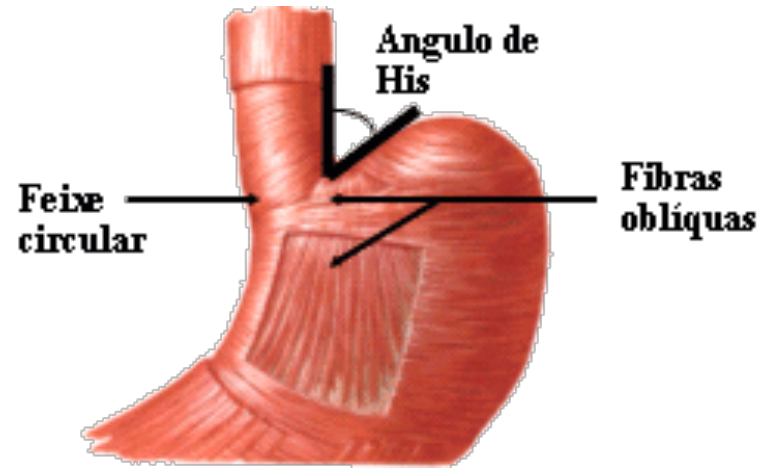


A secreção gástrica ocorre em 3 fases

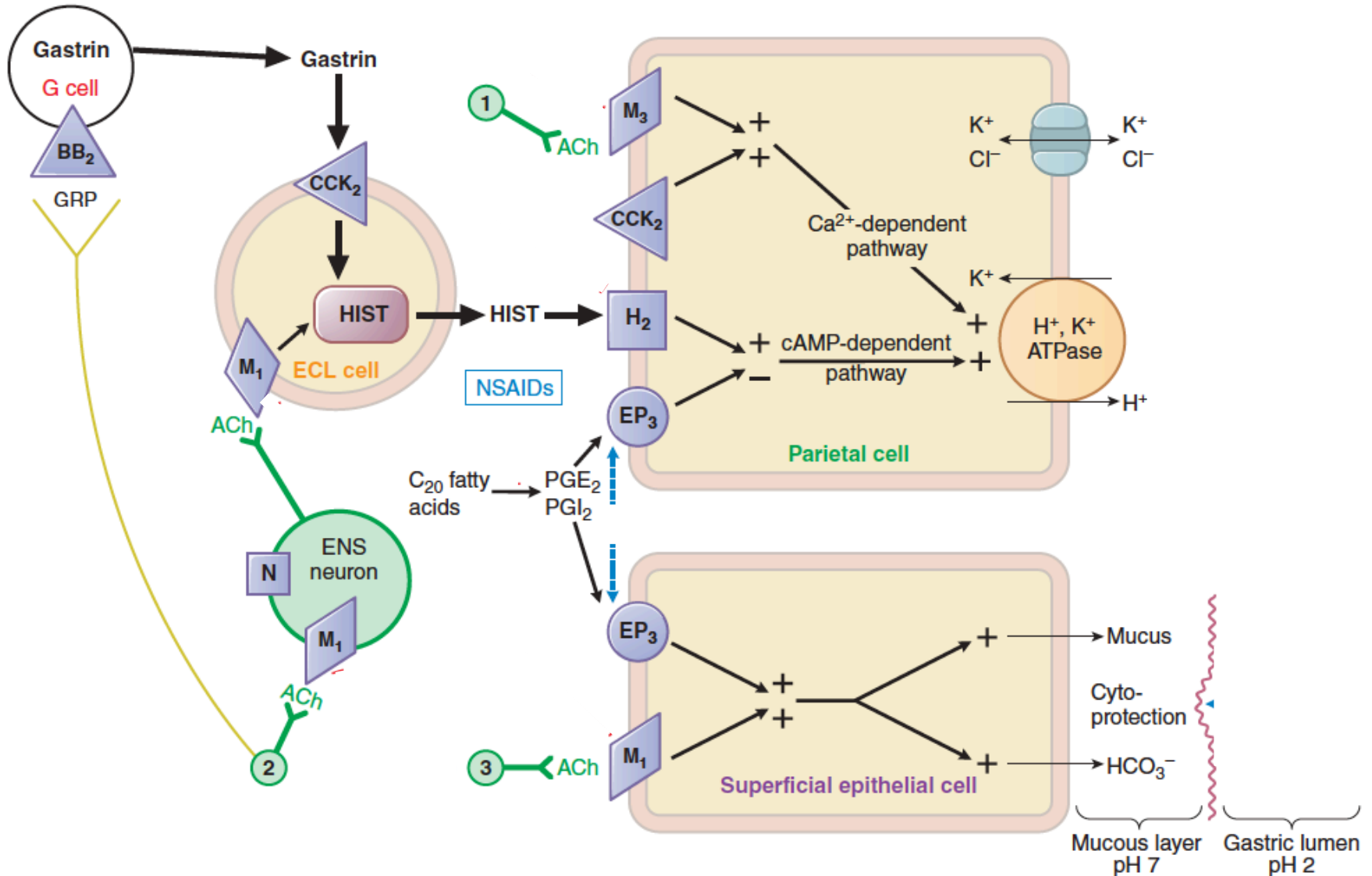


Defesas gástricas

- **Defesa primária:** esfíncter esofágico inferior (LES) + diafragma + ângulo de His;
- Alto fluxo sanguíneo;
- Muco + bicarbonato;
- Produção de muco é estimulada pela Prostaglandina E2 e prostaciclina (PGI₂), que também inibem diretamente a secreção de ácido gástrico pelas células parietais;
- Glândulas de Brunner da mucosa duodenal produzem bicarbonato.



Resumo secreção gástrica



FISIOLOGIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS ESTOMACAIS

Manifestações dos distúrbios do trato gastrointestinal

- ANOREXIA
- NÁUSEA
- VÔMITO
- HEMATÊMESE
- MELENA
- SANGUE OCULTO



FISIOLOGIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS ESTOMACAIS

DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS

- REFLUXO GASTROESOFÁGICO
- GASTRITE
- ÚLCERA PEPTICA



FISIOLOPATOLOGIA DAS DOENÇAS ESTOMACAIS

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE)

SINTOMAS

- **Queimação retroesternal**
- **Eructação**
- **Dor epigástrica e torácica**
- **Dor irradiada: garganta, ombros e costas**
- **Sintomas respiratórios**



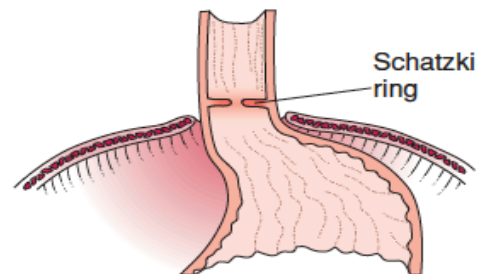
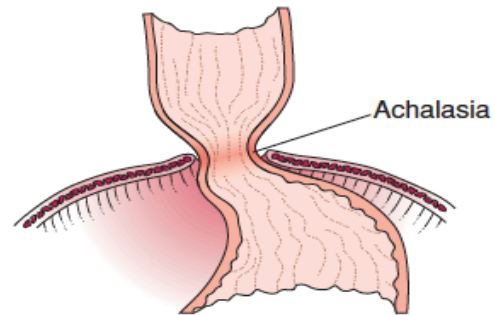
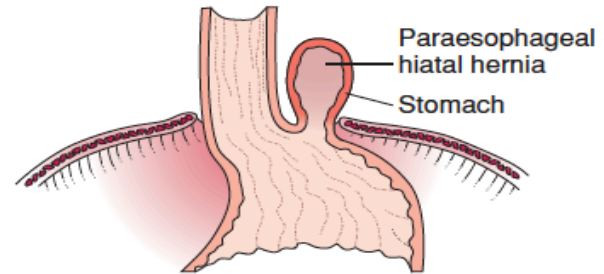
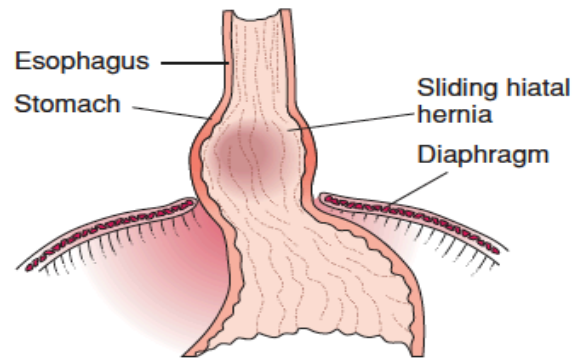
PATOGÊNESE DA DRGE

- Processo multifatorial;
- Qualquer condição que altera a força de fechamento e eficácia do LES ou aumenta a pressão intra-abdominal;
- Hérnia de hiato;
- Alimentos gordurosos, cafeína e álcool; cigarro; posição de dormir; ou obesidade, diminuem o tônus do LES;
- Progesterona, narcóticos, benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio e teofilina, diminuem o tônus do LES
- Refluxo de ácido + pepsina é o mais grave.



Factors	Increase Pressure	Decrease Pressure
Hormones	Gastrin	Secretin
	Motilin	Cholecystokinin
	Substance P	Somatostatin
		Vasoactive intestinal peptide (VIP)
		Progesterone
Neural agents	α -adrenergic agonists	β -adrenergic agonists
	β -adrenergic antagonists	α -adrenergic antagonists
	Cholinergic agonists	Anticholinergic agents
Foods	Protein meals	Fat
		Chocolate
		Peppermint
Other	Histamine	Theophylline
	Antacids	Prostaglandins E ₂ , I ₂
	Metoclopramide	Serotonin
	Domperidone	Meperidine
	Cisapride ¹	Morphine
	Prostaglandin F ₂	Dopamine
	Baclofen	Calcium channel-blocking agents
		Diazepam
	Barbiturates	





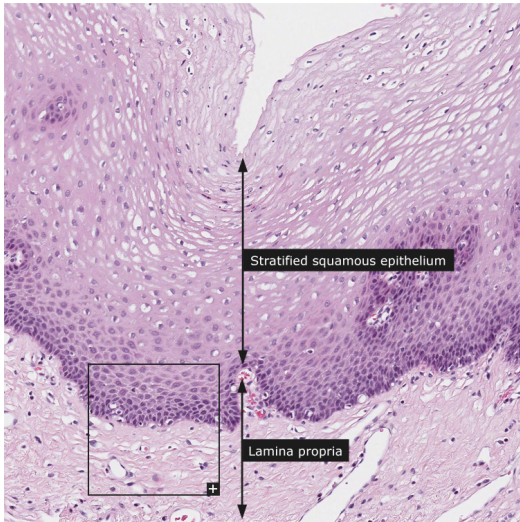
HÉRNIA DE HIATO



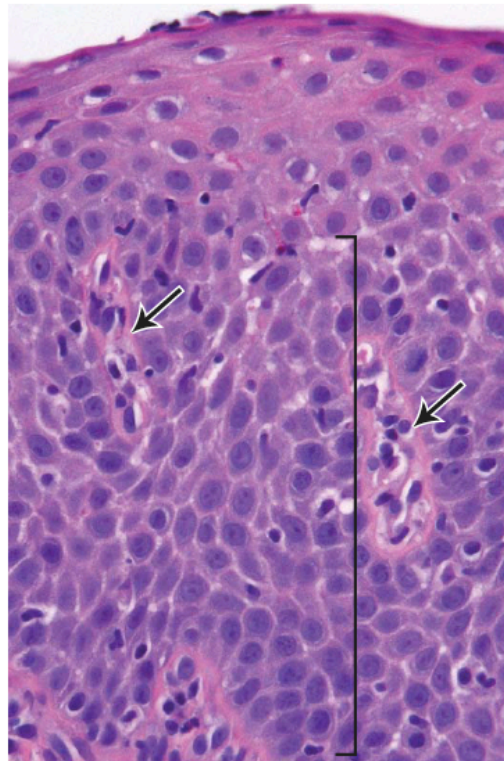
COMPLICAÇÕES X DIAGNÓSTICO

- estenoses esofágicas
- sintomas pulmonares (tosse, asma e laringite)
- ulceração, cicatriz fibrótica e estenoses
- esôfago de Barrett (complicação grave)
- Sintomatologia
- Raio X com contraste (bário)
- Esofagoscopia
- Monitoramento do pH esofágico
- Biópsia





NORMAL



Esofagite de refluxo Em biópsia histológica de paciente com histórico de “queimação” crônica, pode-se observar hiperplasia celular e inflamação



Tratamento clínico da DRGE

Gravidade da DRGE

Estágio I

Pirose esporádica não complicada, frequentemente na presença de um fator precipitante conhecido. Com frequência, não constitui a queixa principal. Menos de 2-3 episódios por semana. Ausência de sintomas adicionais



Estágio II

Sintomas frequentes, com ou sem esofagite
Mais de 2-3 episódios por semana



Estágio III

Sintomas inexoráveis e crônicos;
sem terapia há recidiva imediata
Complicações esofágicas (p. ex.,
estenose, metaplasia de Barrett)



Tratamento clínico

Modificação do estilo de vida, incluindo dieta, mudanças de posição, diminuição da massa corporal etc.
São necessários antiácidos e/ou antagonistas dos receptores H₂ de histamina

Inibidores da bomba de próton são mais eficazes que os antagonistas dos receptores H₂ da histamina

Inibidor da bomba de próton 1 ou 2 vezes/dia

Figura 45-5 Diretrizes gerais para o tratamento clínico da doença por refluxo gastroesofágico (DRGE). São mostradas somente as medicações que suprimem a produção de ácido ou que o neutralizam. (Adaptada de Wolfe e Sachs, 2000, com autorização de Elsevier. Direitos autorais © Elsevier.)

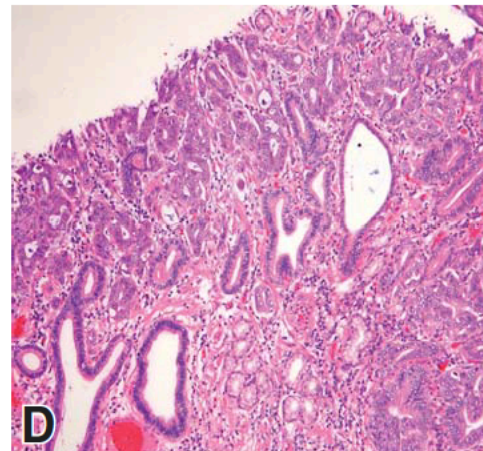
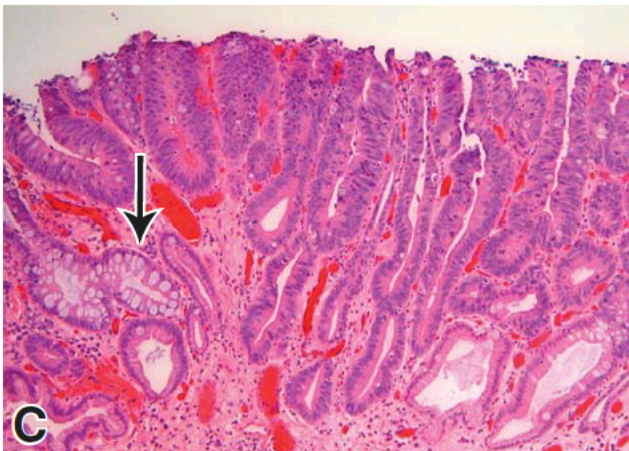


Esôfago de Barrett

- **DRGE CRÔNICA**
- substituição de epitélio escamoso esofágico por epitélio colunar (Metaplasia Intestinal)
- característica de “Epitélio especializado”
- na endoscopia, tem uma cor rosa salmão típica e é uma mistura de epitélio intestinal (células caliciformes) com células foveolares gástricas.



Esôfago de Barrett



RESUMO DRGE

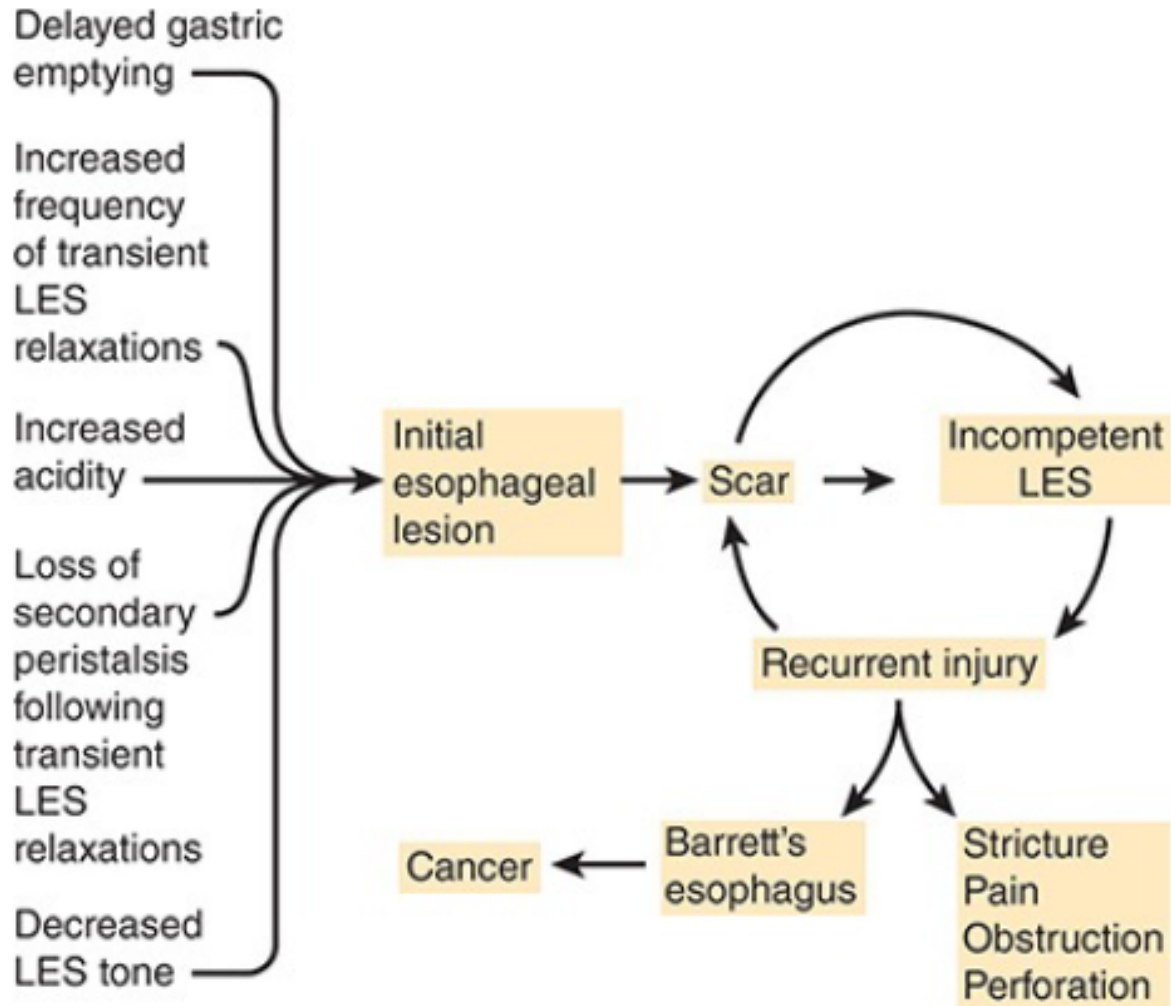


TABLE 49–2 ■ ANTISECRETORY DRUG REGIMENS FOR TREATMENT OF GERD

DRUG	ADULT DOSAGE	PEDIATRIC DOSAGE
H₂ receptor antagonists^a		
Cimetidine	400 mg 4 times daily or 800 mg twice daily for 12 weeks	20–40 mg/kg/d divided every 6 h for 8–12 weeks
Famotidine	20 mg twice daily for up to 12 weeks	0.5 mg/kg/d at bedtime or divided every 12 h (infants < 3 months) ^b
Nizatidine	150 mg twice daily	<12 years: 10 mg/kg/d ^c divided every 12 h >12 years: 150 mg twice daily
Ranitidine	150 mg twice daily	5–10 mg/kg/d divided, every 8–12 h
Proton pump inhibitors		
Esomeprazole magnesium	20–40 mg daily for 4–8 weeks	2.5 – 20 mg daily ^d up to 8 weeks
Esomeprazole sodium	20–40 mg daily (IV) ^e	IV ^{d,e} : 0.5 mg/kg daily (infants > 1 month). Children: 10 mg daily (<55 kg); 20 mg daily (>55 kg)
Esomeprazole strontium	24.65 or 49.3 mg daily for 4–8 weeks	
Dexlansoprazole	30 mg daily for 4 weeks (nonerosive GERD); erosive GERD: 60 mg daily up to 6 months, then 30 mg daily up to 6 months (maintenance therapy)	Safety/efficacy not established
Lansoprazole	15 mg (nonerosive GERD) or 30 mg (erosive GERD) daily up to 8 weeks	15–30 mg daily ^d for up to 12 weeks
Omeprazole	20 mg daily	5–20 mg daily ^d
Pantoprazole	40 mg daily (erosive GERD)	20–40 mg daily ^d for up to 8 weeks
Rabeprazole	20 mg daily (erosive GERD)	Children 1–11 years old: 5–10 mg daily up to 12 weeks Adolescents: 20 mg daily up to 8 weeks

^aNot for erosive disease.

^bFor children and adolescents, individualize treatment duration and dose based on clinical response or pH determination (gastric or esophageal) and endoscopy. For infants, employ conservative measures (e.g., thickened feedings) and limit therapy to 8 weeks.

^cIndicates off-label use.

^dVaries by weight.

^eUsed when oral PPI cannot be given; short-term use only.

Distúrbios do Estômago

- Gastrites (aguda e crônica)
- Doenças Ulcerativas



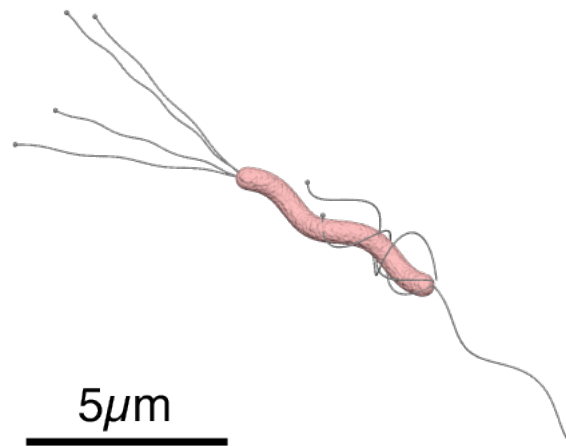
Gastrite aguda

- Inflamação transitória
- Endotoxinas bacterianas
- Cafeína, álcool, aspirina
- Edema moderado a erosão hemorrágica
- Queimação retroesternal, vômito
- Autolimitante

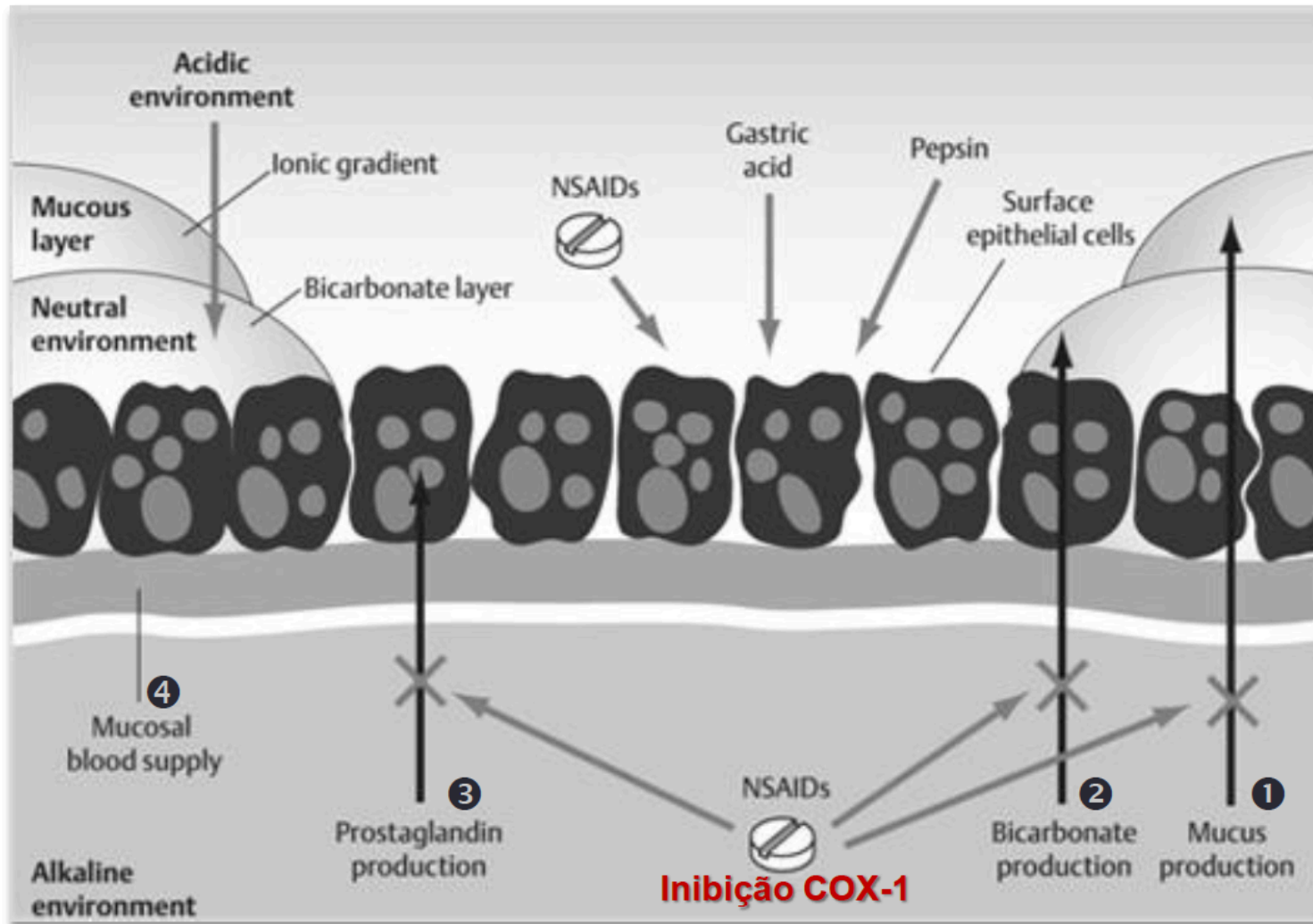


Gastrite crônica

- **Pode levar a úlcera péptica**
- Abuso de álcool, tabaco, uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs)
- Gastrite por *Helicobacter pylori*



NSAIDs & Lesão Gástrica



Inibição COX-2 > reduz agregação plaq, adesão leuco, cicatrização, angiogênese



Lesão / sangramento



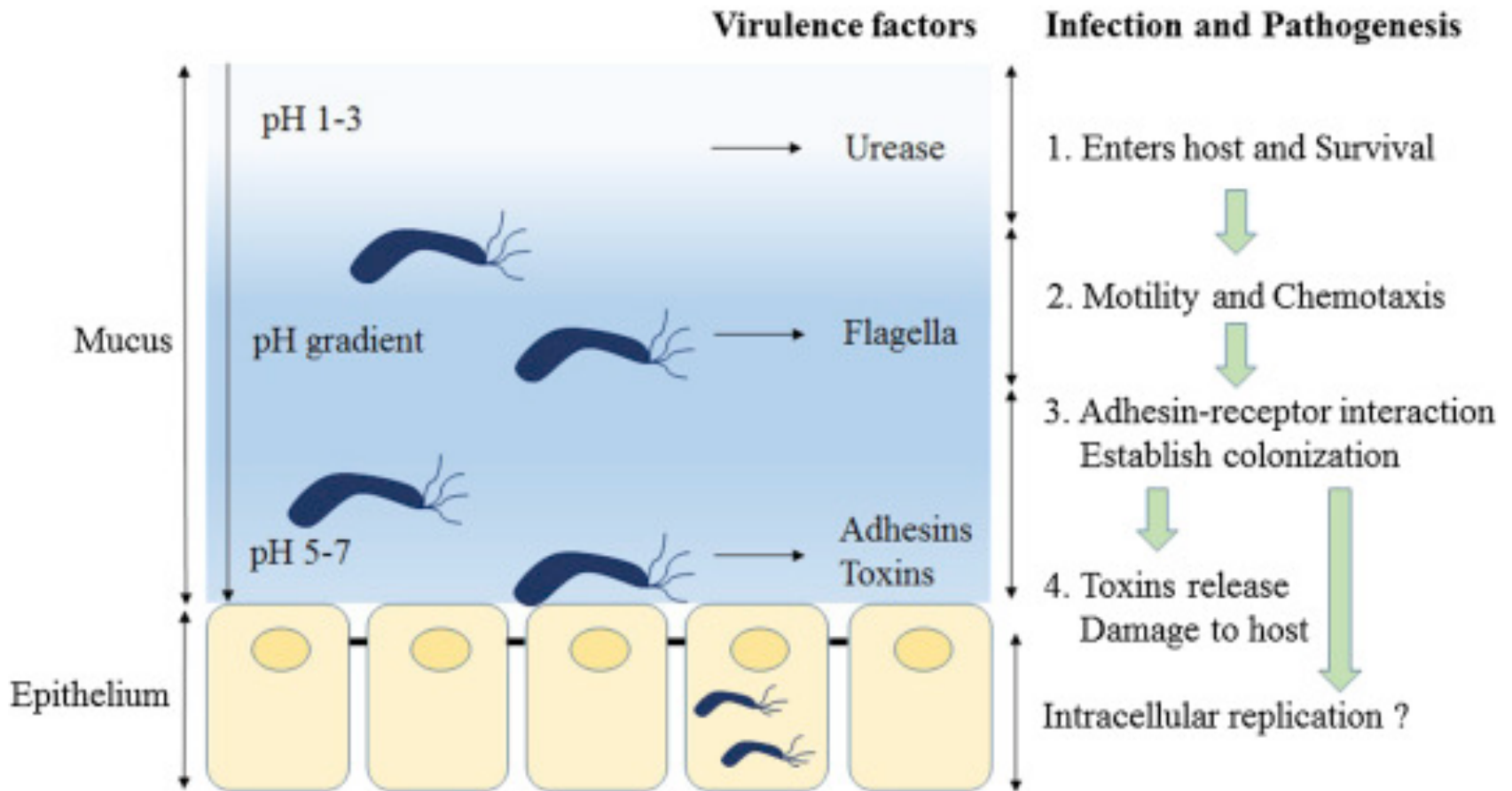
Helicobacter pylori

- Microbiota estomacal de pessoas saudáveis
- Quase que 100% dos casos de pacientes com úlceras duodenais
- I.e., a infecção por *H. pylori* pode ser necessária, mas não é suficiente, para o desenvolvimento de úlceras duodenais



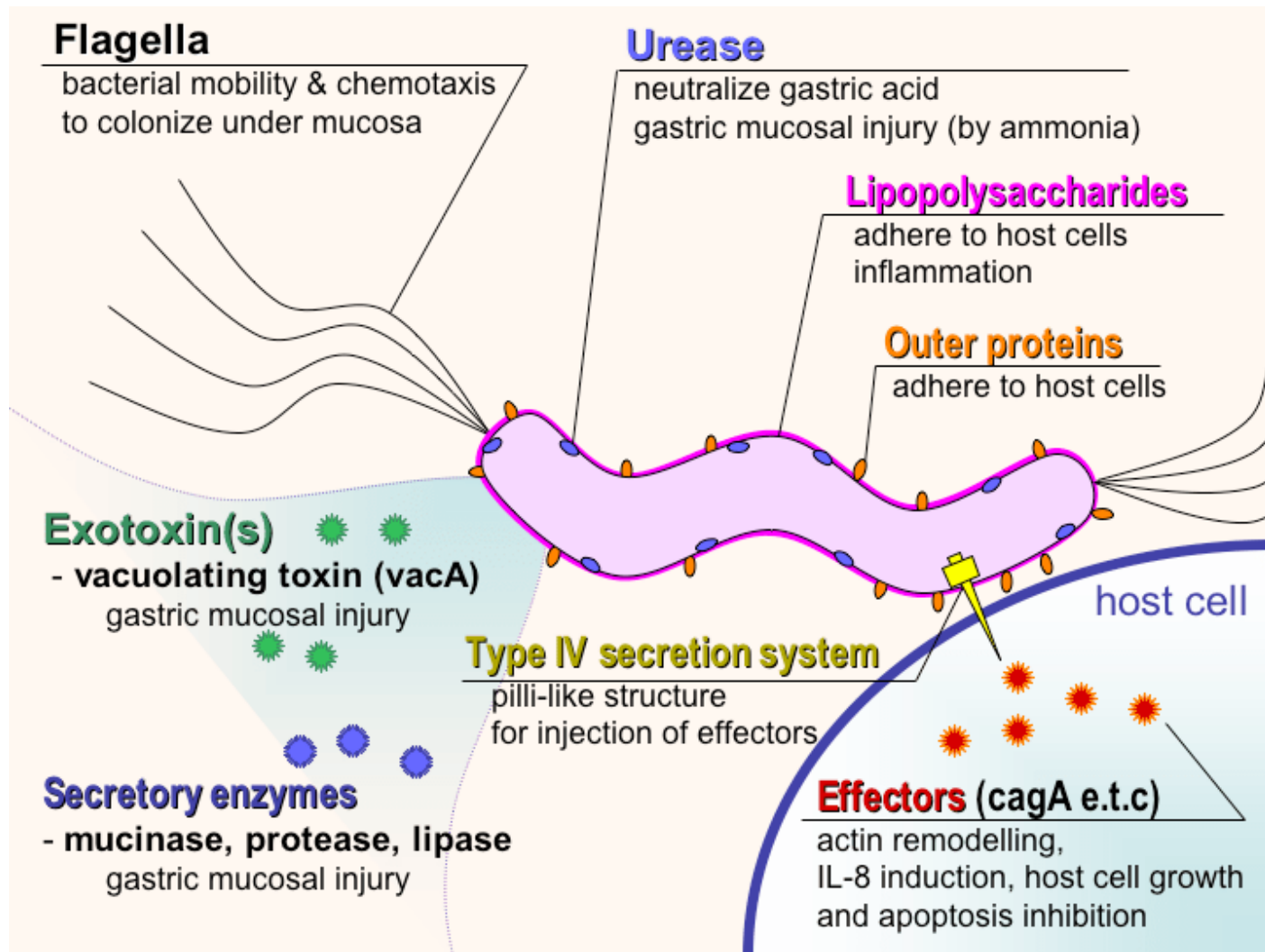
Helicobacter pylori

Mecanismo de ação



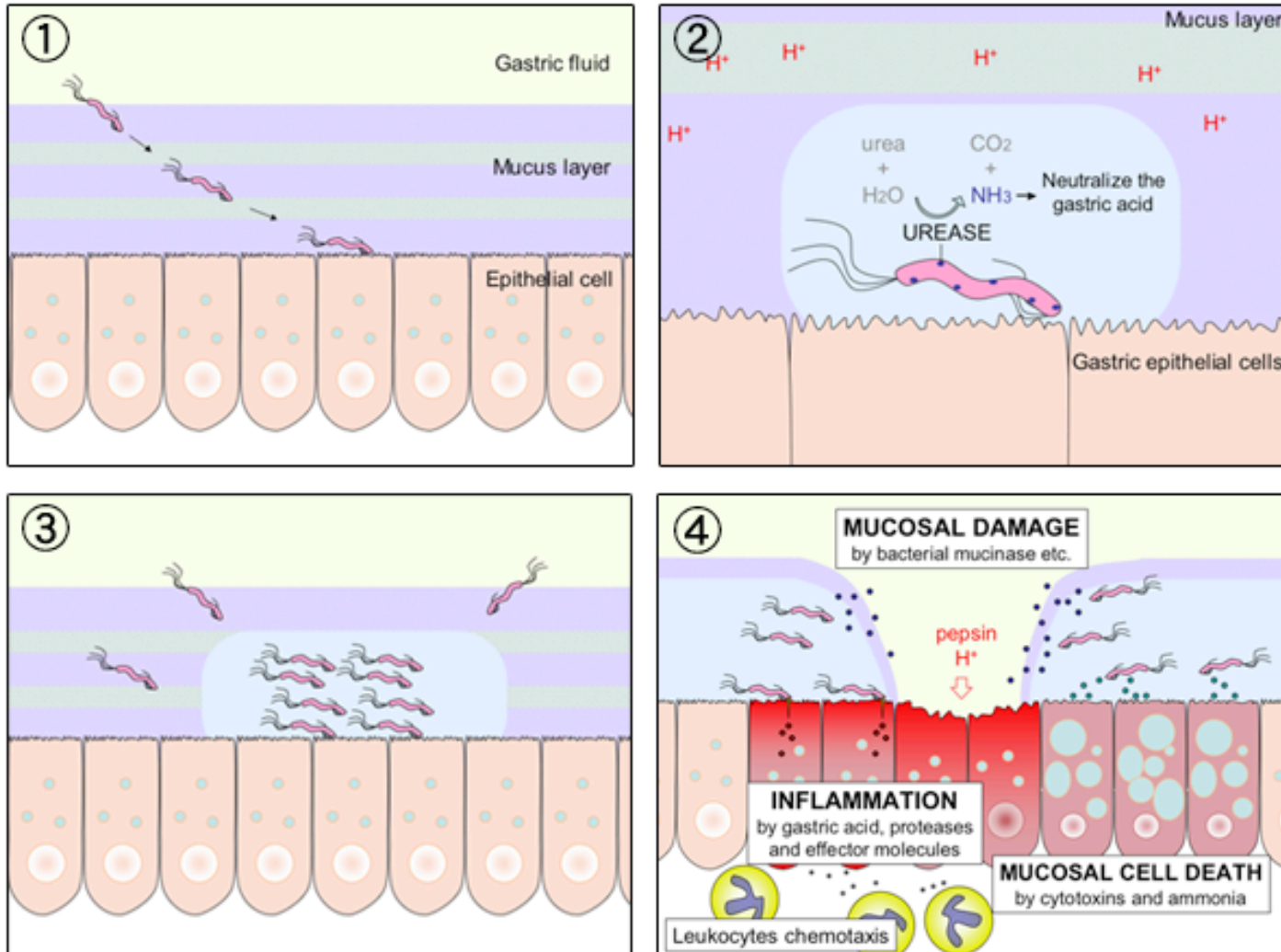
Helicobacter pylori

Mecanismo de ação



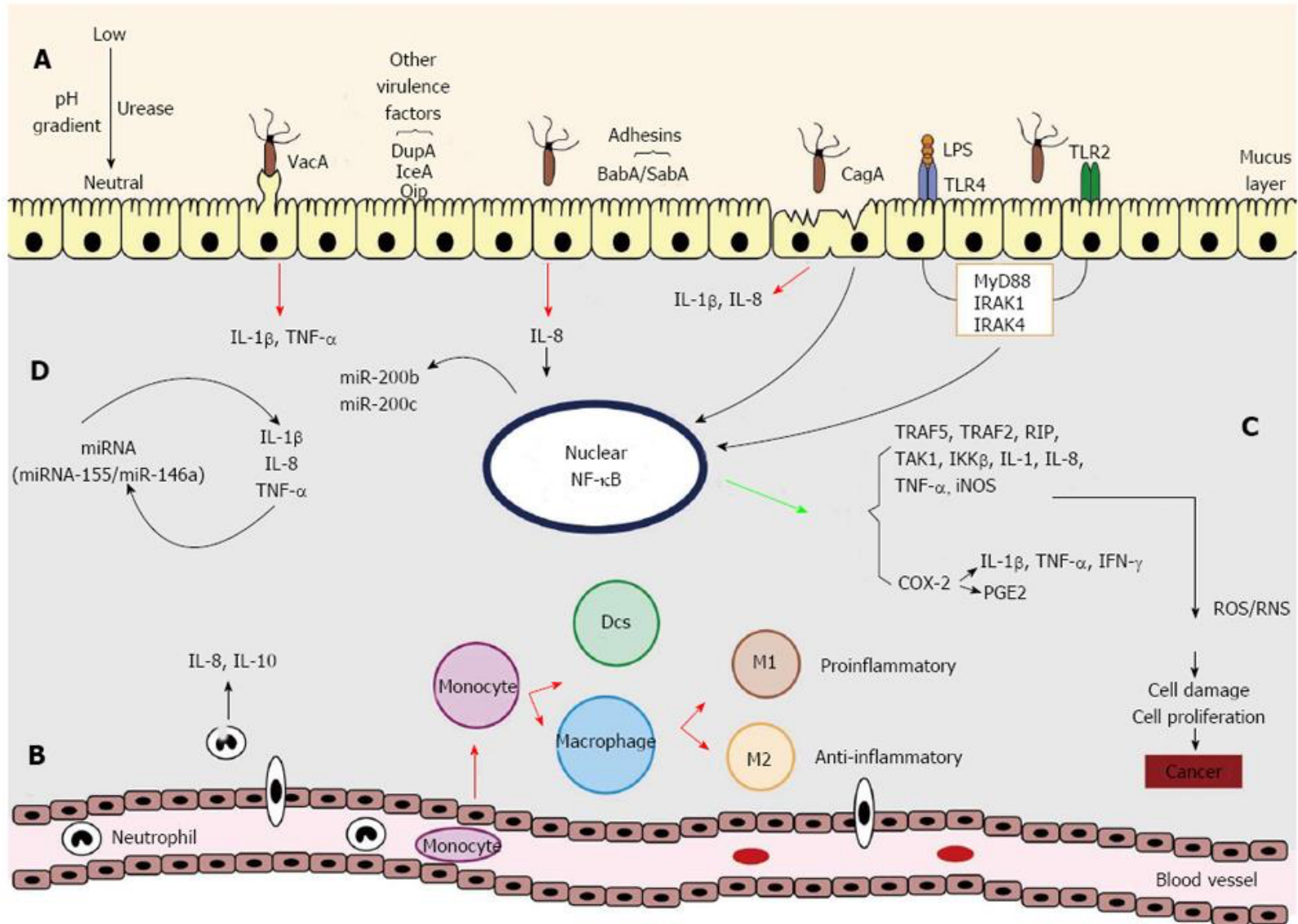
Helicobacter pylori

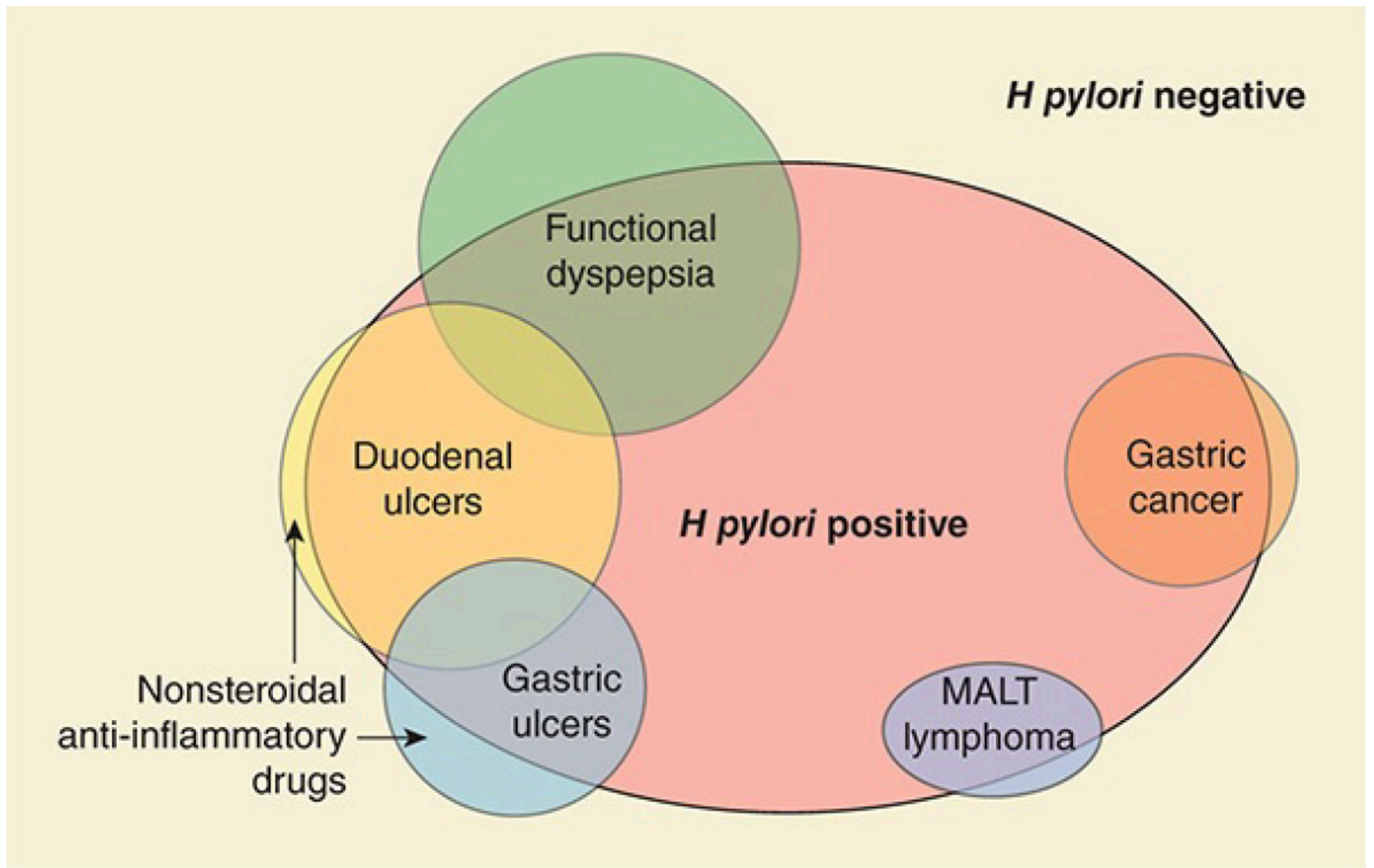
Mecanismo de ação



Helicobacter pylori

Mecanismo de ação

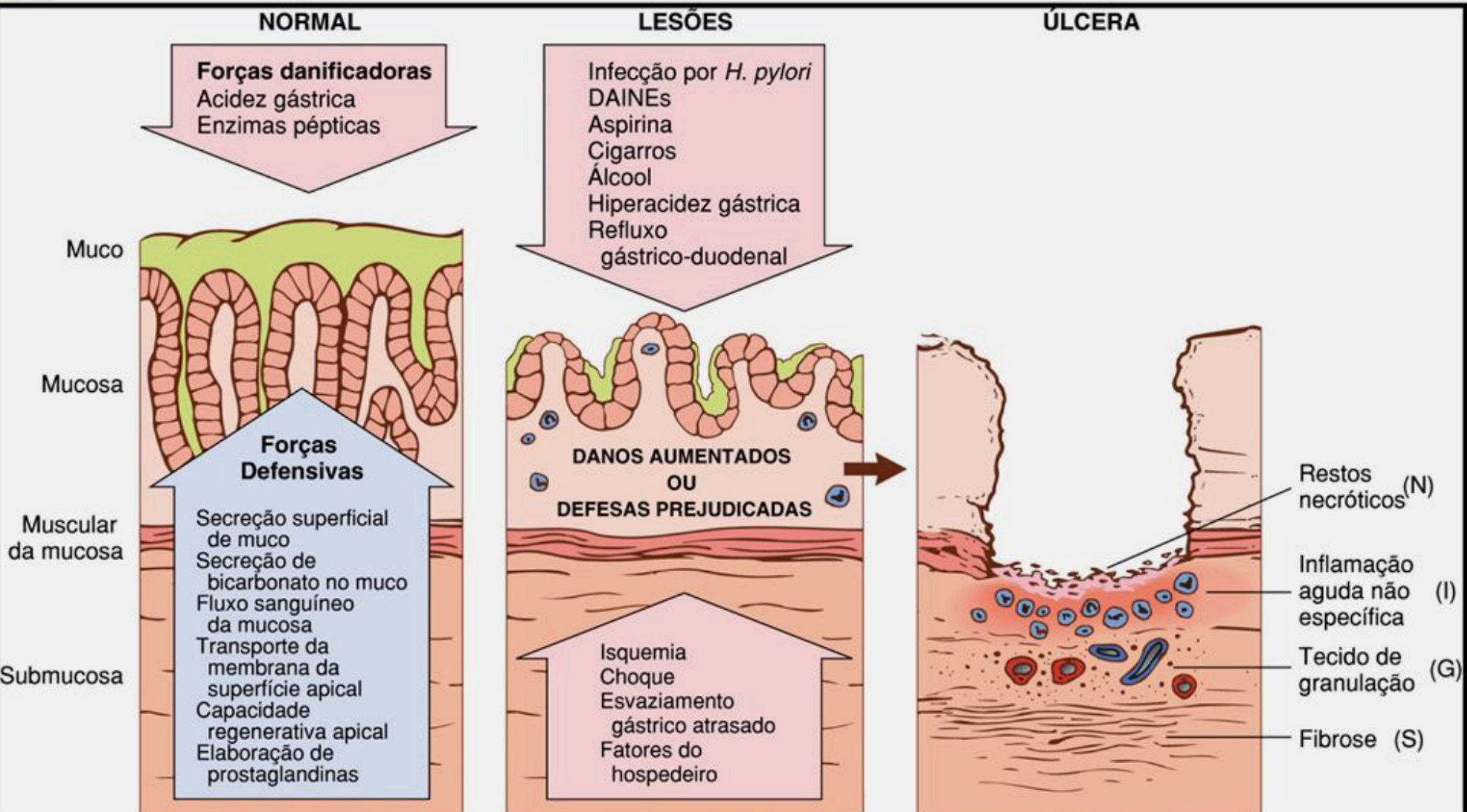




Úlcera Péptica

- Distúrbios do TGI superior causado pela ação do ácido clorídrico e da pepsina
- Lesão da mucosa do esôfago, estômago ou duodeno
- Leve irritação a severa ulceração
- Anteriormente: estresse + dieta (tratamento holístico)
- Atualmente: *H. pylori* e/ou AINEs





CAUSAS E LOCAIS

Causes:

1. High acid and pepsin content
2. Irritation
3. Poor blood supply
4. Poor secretion of mucus
5. Infection (*H. pylori*)

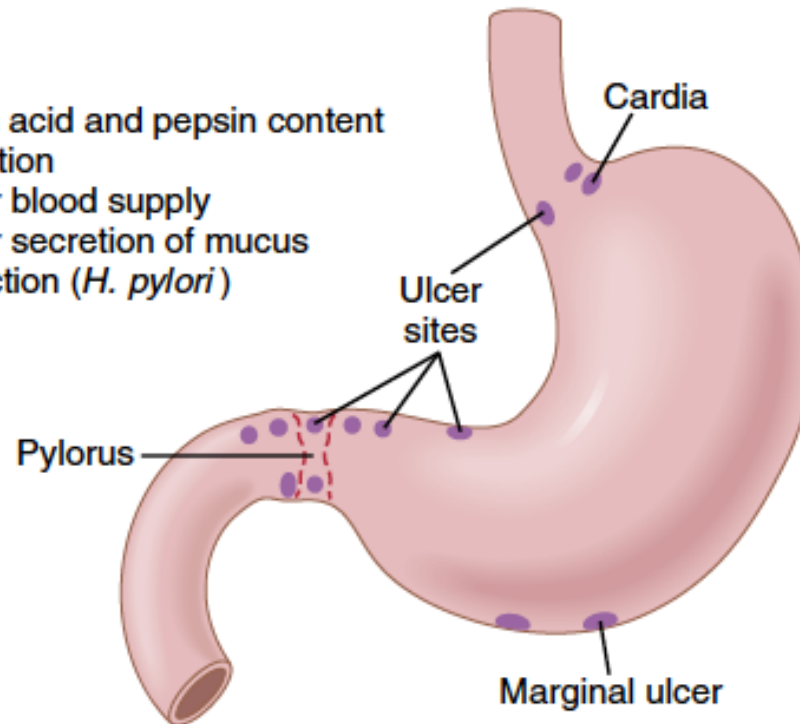


Figure 67-1. Causes and most frequent locations of peptic ulcer. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.



Úlcera Gástrica

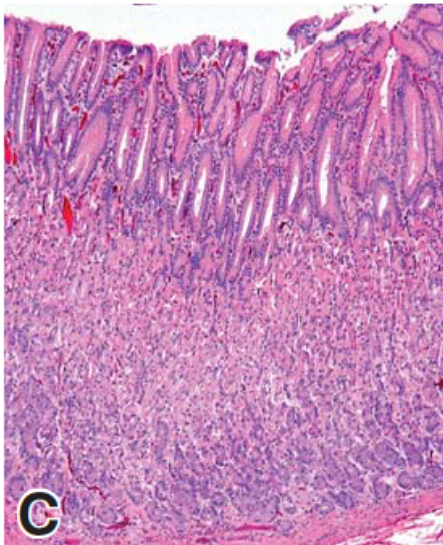
- Desbalanço das defesas gástricas ao ambiente ácido
- Presença de AINEs, álcool e ácidos biliares (refluxo duodenal)
- Gastrite crônica (inflamação crônica)
- **Curiosidade:** maioria dos pacientes com úlceras estomacais secretam menos ácido do que aquelas com úlceras duodenais e ainda menos do que pessoas normais (**por que?**)



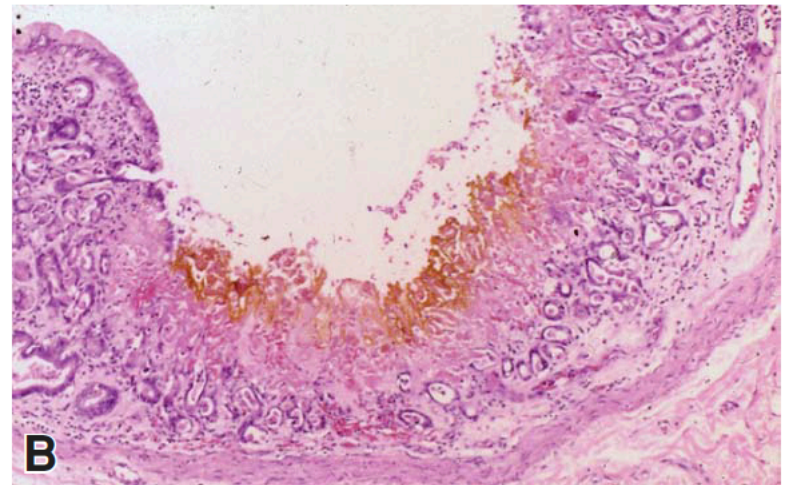
Úlcera Gástrica

- Curiosamente, a hipersecreção gástrica intensa, como ocorre na síndrome de Zollinger-Ellison (presença de gastrinoma no duodeno - tumor produtor de gastrina) está associada com ulceração severa do duodeno e até mesmo do jejuno, mas raramente do estômago.

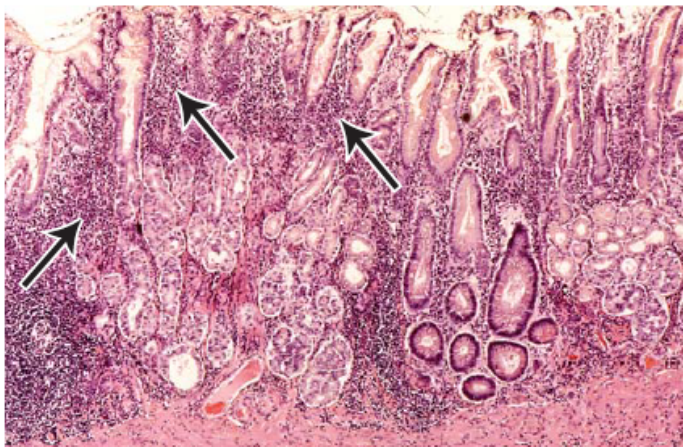




C
Corpo do estômago
(normal)



B
Corpo do estômago com erosão e
hemorragia



Infiltrado inflamatório na lâmina própria.
Metaplasia intestinal.



D
Coloração para *H. pylori*



Úlcera Duodenal

- Excesso de secreção de ácido é um fator importante
- A atividade basal do nervo vago é aumentada (jejum e à noite).
- Estímulo de células do antro pilórico (gastrina), que estimulam células parietais gástricas (HCl). O resultado é um valor inadequadamente alto de HCl no duodeno.

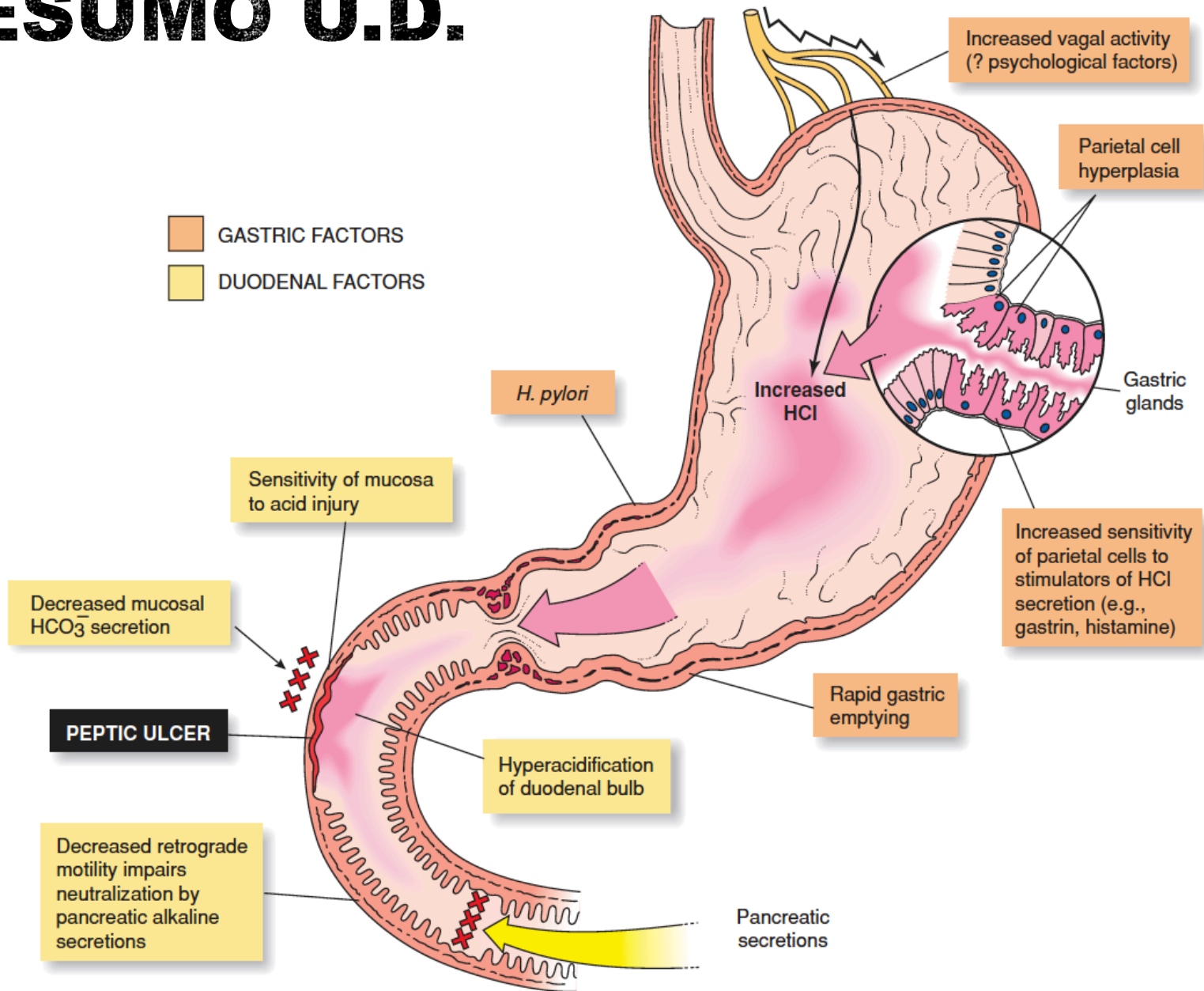


Úlcera Duodenal

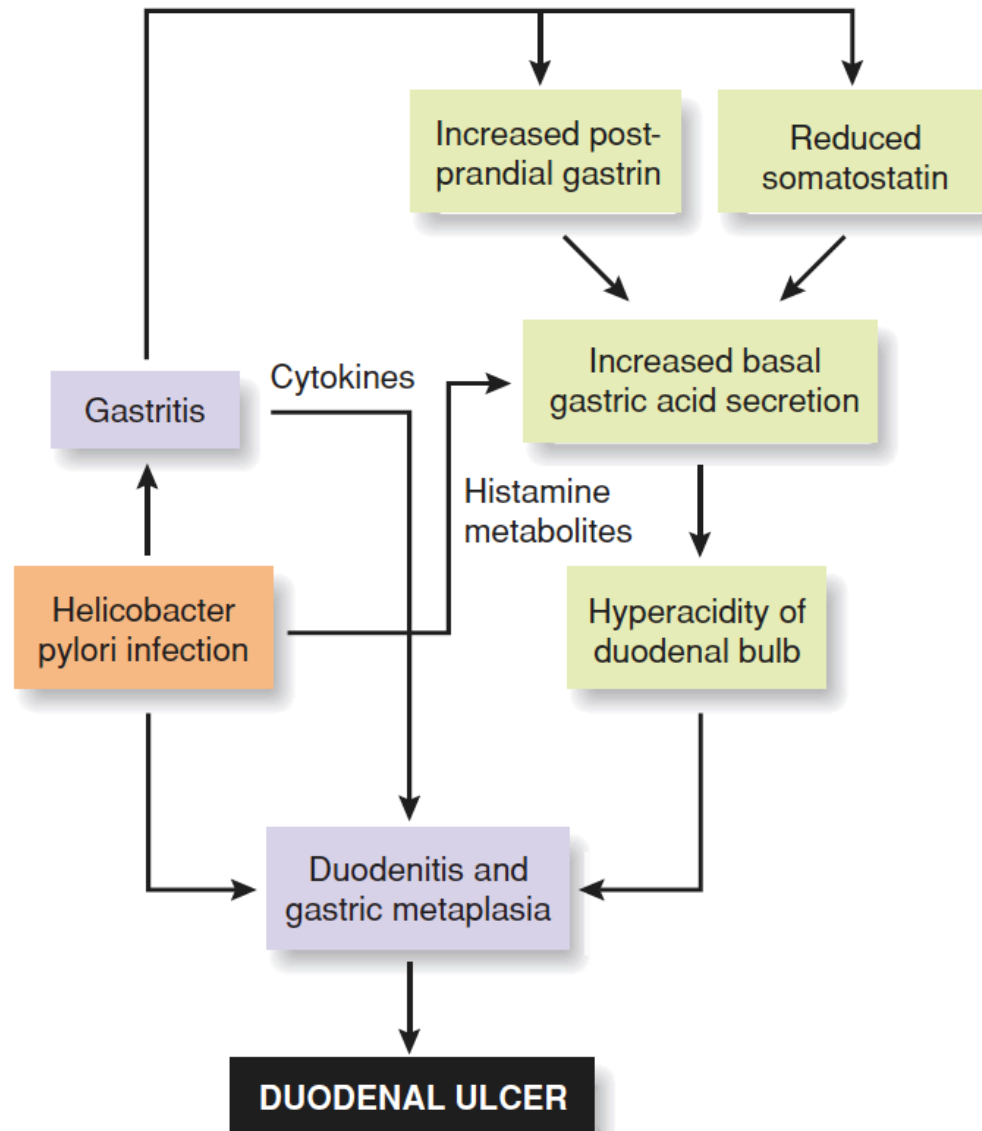
- Podem ter até o dobro do número de células parietais (HCl)
- Aumento de células principais (+ pepsina)
- Aumento de células G antrais
- Provável maior sensibilidade das células parietais à gastrina
- Prostaglandina E2 e prostaciclina (PGI2): pouca ação no duodeno



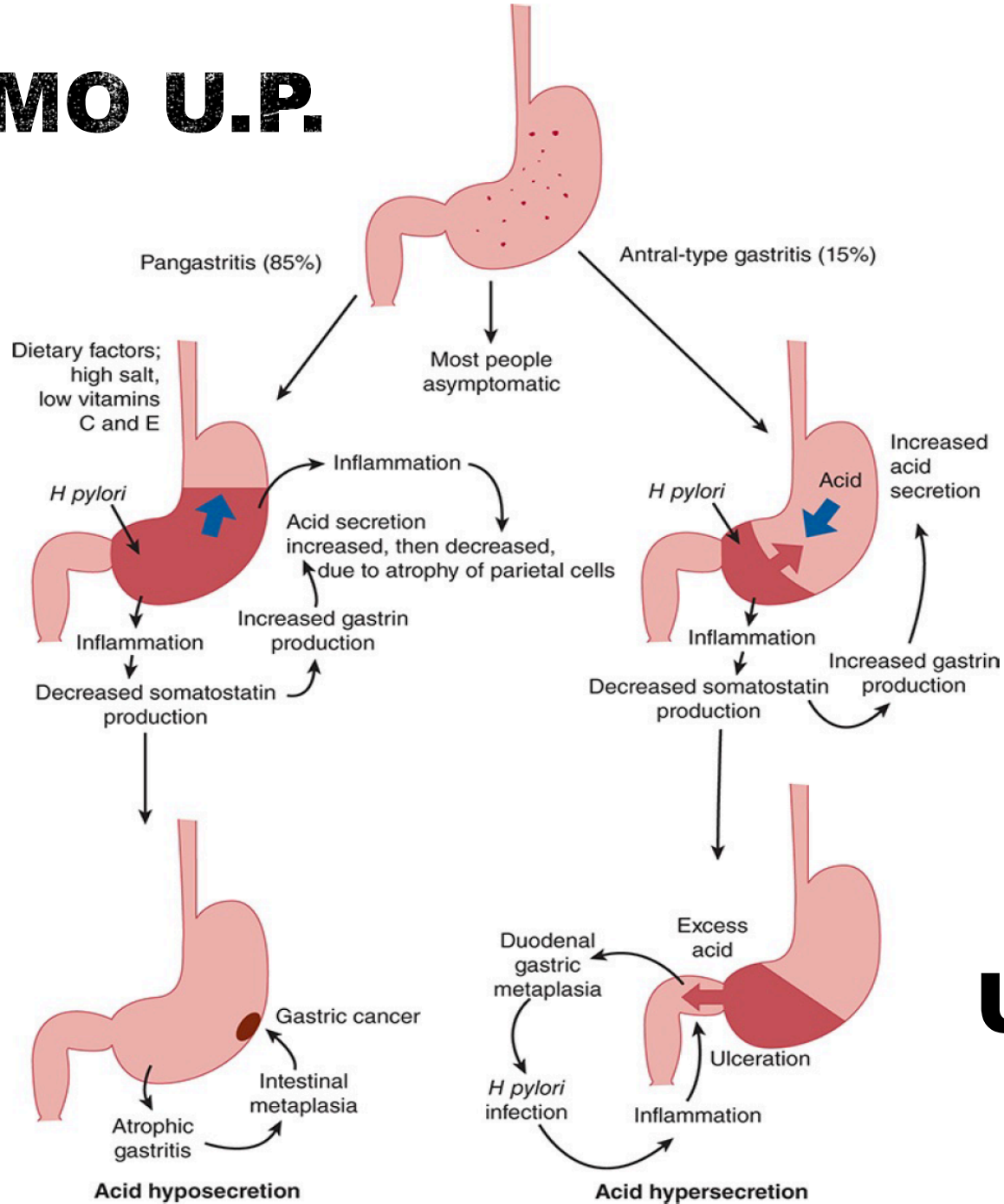
RESUMO U.D.



RESUMO U.D.



RESUMO U.P.



U.G.

U.D.



DIAGNÓSTICO

- Radiografia com contraste de bário / endoscopia
- Se achado úlcera duodenal, sem biópsia e tratamento como se fosse *H. pylori* positivo (baixa chance de malignidade)
- Úlceras gástricas: endoscopia + biópsia (*H. pylori* e malignidade)
- Testes não invasivos: teste respiratório da urease, teste de antígeno fecal e análise sorológica (menos efetivo)
- Testes invasivos: teste da urease do tecido, análise histológica e cultura bacteriana.



Tratamento

- Principais objetivos:
 - curar a mucosa lesada, reduzindo a acidez gástrica
 - prevenir a recorrência.
- Os IBPs são geralmente administrados para bloquear a secreção de ácido.
- Agentes como o sucralfato forma um revestimento protetor sobre a mucosa lesada e pode ser útil em algumas circunstâncias.
- Erradicação da infecção por *H. pylori* com antibióticos é recomendada para pacientes nos quais este organismo é encontrado.
- Úlcera gástrica: aumento de produção de PGs



Tratamiento

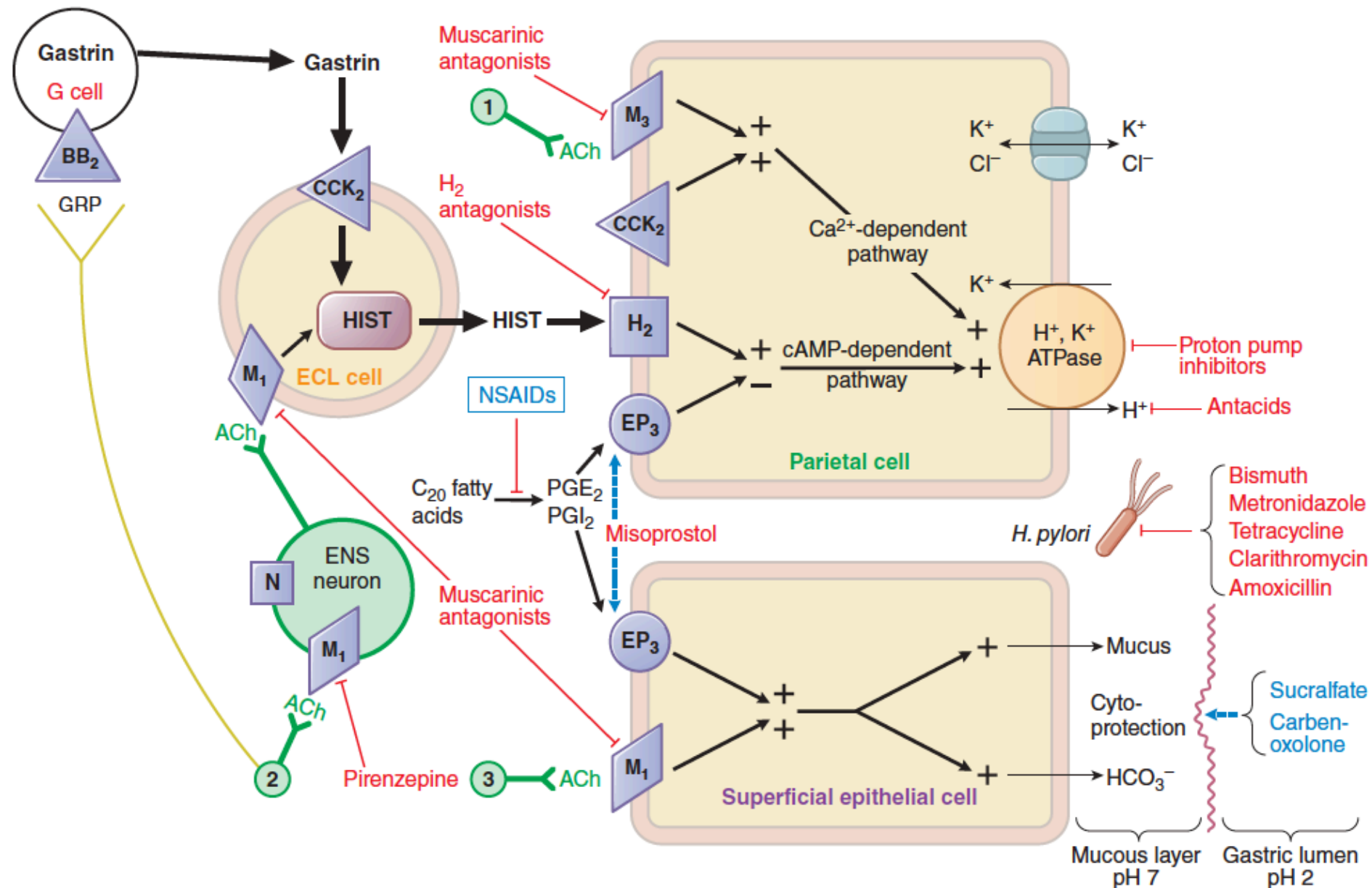


TABLE 49-3 ■ REGIMENS FOR TREATING GASTRODUODENAL ULCERS IN ADULTS^a

DRUG	ACTIVE ULCER	MAINTENANCE THERAPY
Proton pump inhibitors^b		
Esomeprazole magnesium	NSAID risk reduction: 20 or 40 mg daily for up to 6 months	
Esomeprazole strontium	NSAID risk reduction: 24.65 or 49.3 mg daily for up to 6 months	
Lansoprazole	15 mg (DU) daily for 4 weeks 15 mg (NSAID risk reduction) daily for up to 12 weeks 30 mg (GU including NSAID associated) daily for up to 8 weeks	15 mg daily 30 mg daily ^c
Omeprazole	20 mg (DU) daily for 4–8 weeks 40 mg (GU) daily for 4–8 weeks	20 mg daily ^c
Pantoprazole	20 mg (NSAID risk reduction) daily ^c 40 mg (GU) daily ^c	20 mg daily ^c
Rabeprazole	20 mg (DU for up to 4 weeks; GU ^c) daily	
Prostaglandin analogue		
Misoprostol	200 µg four times daily (NSAID-associated ulcer prevention) ^d	

^aThere is little evidence for the use of H₂ receptor antagonists for the treatment of bleeding ulcers.

^bDeslansoprazole is not labeled for the treatment of active ulcers.

^cOff-label use.

^dOnly misoprostol 800 µg/d has been directly shown to reduce the risk of ulcer complications such as perforation, hemorrhage, or obstruction. (Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29:481–496.)



TABLE 49-4 ■ THERAPY OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Triple therapy × 10–14 days: PPI + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1 g twice a day (metronidazole 500 mg twice a day can be substituted for amoxicillin)

Quadruple therapy × 10–14 days: PPI + metronidazole 250 mg + bismuth subsalicylate 525 mg + tetracycline 500 mg four times daily

or

Sequential therapy: PPI + amoxicillin 1 g twice a day for 5 days followed by PPI + clarithromycin 500 mg and tinidazole/metronidazole 500 mg twice a day for 5 days;

or

PPI + amoxicillin 1 g twice a day + levofloxacin 250 or 500 mg twice a day for 10 days

PPI daily dosages:

Omeprazole: 20 mg twice a day (triple therapy); 40 mg daily (dual therapy)

Lansoprazole: 30 mg twice a day (triple therapy); 30 mg three times daily for 14 days (dual therapy with amoxicillin)

Rabeprazole: 20 mg twice a day for 7 days

Pantoprazole: 40 mg twice a day^a

Esomeprazole magnesium: 40 mg daily (triple therapy)

Esomeprazole strontium: 49.3 mg daily (triple therapy)

^aOff-label use.

Data from Chey and Wong, 2007.



Drug Facts for Your Personal Formulary: *Antisecretory Agents and Gastroprotectives*

Drugs	Therapeutic Uses	Clinical Pharmacology and Tips
Proton Pump Inhibitors		
Dexlansoprazole	<ul style="list-style-type: none"> Gastroesophageal reflux disease Erosive esophagitis 	<ul style="list-style-type: none"> Generally well tolerated Possible interaction with clopidogrel (controversial) Increased incidence of osteoporosis-related fractures of hip, wrist, or spine Diarrhea Interstitial nephritis May cause cyanocobalamin (vitamin B₁₂) deficiency with daily long-term use (>3 years)
Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole	<ul style="list-style-type: none"> Gastric ulcers Duodenal ulcers Erosive esophagitis Gastroesophageal reflux disease <i>Helicobacter pylori</i> eradication Zollinger-Ellison syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> OTC forms for acid reflux Generally well tolerated Possible interaction with clopidogrel (controversial) Increased incidence of osteoporosis-associated fractures of hip, wrist, or spine Diarrhea Interstitial nephritis May cause cyanocobalamin (vitamin B₁₂) deficiency with daily long-term use (>3 years) Interactions with diagnostic investigations for neuroendocrine tumors
Rabeprazole	<ul style="list-style-type: none"> Gastroesophageal reflux disease <i>Helicobacter pylori</i> eradication Zollinger-Ellison syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> Generally well tolerated Possible interaction with clopidogrel (controversial) Increased incidence of osteoporosis-associated bone fractures of hip, wrist, or spine Diarrhea Interstitial nephritis
Histamine 2 Receptor Antagonists		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	<ul style="list-style-type: none"> Gastric ulcer (to promote healing) Duodenal ulcer (to promote healing) Gastroesophageal reflux disease 	<ul style="list-style-type: none"> No longer recommend for treating active ulcers Generally well tolerated
Mucosal Defensive Agents		
Misoprostol	<ul style="list-style-type: none"> Ulcer prophylaxis 	<ul style="list-style-type: none"> Rarely used because of side effects Cannot be used in women of childbearing potential Diarrhea Marketed in combination with diclofenac
Sucralfate	<ul style="list-style-type: none"> Ulcer prophylaxis 	<ul style="list-style-type: none"> Generally well tolerated Constipation
Antacids	<ul style="list-style-type: none"> Acid reflux Esophagitis 	<ul style="list-style-type: none"> OTC; generally well tolerated Na⁺ and AL⁺³ loads: potential problems in CV and renal disease



Direcionamento de estudo

- Como é controlada a secreção ácida no estômago?
- Quais são os fatores estimulantes / inibitórios?
- Quais são as células participantes no processo?
- Quais são as moléculas regulatórias e seus alvos?
- Como o esôfago, estômago e duodeno se protegem da ação ácida? Construa um quadro com a diferenciação entre gastrite e úlcera péptica
- Qual são as principais causas e complicações da doença do Refluxo Gastro-esofágico?
- Quais são as diferenças entre gastrite e úlcera?
- Qual o papel do *H. pylori* na gastrite?
- Quais são as causas e complicações da úlcera péptica?
- Qual é o papel dos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) neste processo?



REFERÊNCIAS

- COPSTEAD-KIRKHORN L-EC, BANASIK JL. Pathophysiology. 6ª ed., Mosby, 2009, 1864p.
- HUETHER SE, MCCANCE KL. Understanding Pathophysiology. 4ª ed., St Louis: Mosby Inc, 2007. 1194 p.
- PORTH CM, MATFIN G. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. 4ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1680 p.
- KUMAR, V. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8ª edição. EUA: Elsevier Saunders, 2010.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2015) Imunologia celular e molecular. 8ª ed, Rio de Janeiro. Editora Elsevier LTDA.
- Vaz, A.J.; Martins J.O.; Takei, K e Bueno, EC (2018) Imunoensaios: fundamentos e aplicações. 2ª ed, Rio de Janeiro. Editora Guanabara-Koogan.
- Essentials of Clinical Immunology – 6ed – Helen Chapel, Mansel Haeney, Siraj Misbah, Neil Snowden

