



Capítulo 8

Doença diverticular dos cólons - Tratamento em 2016

Eduardo Garcia Vilela

Célio Geraldo de Oliveira Gomes

Introdução

Diverticulose dos cólons é a alteração anatômica mais frequentemente evidenciada em exames colonoscópicos. A partir do momento em que ocorrem sintomas que podem estar associados à presença dos mesmos, a terminologia que melhor se aplica a esta situação é doença diverticular (DD).

Estes sintomas expressam-se clinicamente sob forma de diverticulite aguda complicada, ou não, e sob forma de manifestações menos compreendidas, nas quais se postula o efeito da hipersensibilidade visceral na ausência de processo inflamatório identificável.

Nesta situação, a presença de sintomas abdominais persistentes atribuídos ao divertículo, na ausência de colite macroscópica ou diverticulite, caracteriza-se subtipo da DD, denominado de doença diverticular sintomática não complicada. Aproximadamente 20% dos pacientes com diverticulose tornam-se sintomáticos e destes, 10 a 15% evoluem com diverticulite.

O manejo destes pacientes tem como objetivo melhorar os sintomas, prevenir sua recorrência e evitar o desenvolvimento de infecção e suas complicações. Este capítulo abordará, portanto, este grupo de pacientes com doença diverticular.

Abordagem terapêutica

Enquanto é sabido que não há racional para prescrição de medicamentos para o tratamento da diverticulose, pouco é conhecido sobre a melhor forma

de abordar DD sintomática não complicada ou mesmo sobre como prevenir diverticulite aguda.

Suplementação de fibras

O efeito terapêutico acerca da suplementação de fibras na dieta foi alvo de inúmeros estudos, contudo, em sua maioria, de baixa qualidade e sujeito a vários vieses, como evidenciado por revisão sistemática recente.⁽¹⁾ A partir de 13 artigos que avaliaram o efeito da dieta rica em fibras na DD sintomática não complicada, apenas quatro preencheram critérios de inclusão, sendo três sob forma de ensaio clínico e um sob forma de caso-controle.

No primeiro ensaio clínico, foi evidenciada redução significativa da dor e melhora de outros sintomas associados à doença. No segundo ensaio clínico, a suplementação de fibras na dieta não resultou em atenuação do quadro de dor; apenas proporcionou melhora no quadro de constipação. No terceiro, a administração, especificamente de metilcelulose, resultou em melhora dos sintomas.

No estudo caso-controle, a dieta rica em fibras relacionou-se a menor taxa de complicações, necessidade de cirurgia e ocorrência de dor abdominal. Diante destes achados, os autores da referida revisão concluíram que faltam evidências de alta qualidade para utilização de fibras no tratamento desta forma de DD e que a maioria das recomendações são baseadas em níveis de evidência inferiores.

Não obstante, Crowe *et al.* publicaram estudo no qual foi avaliado o hábito dietético de 47.033 homens e mulheres da Inglaterra e Escócia, e evidenciaram risco menor de internação hospitalar por doença diverticular complicada e não complicada em indivíduos que apresentavam hábitos dietéticos vegetarianos.⁽²⁾

Em relação à orientação para se evitar ingestão de sementes, pipoca e nozes, baseado na hipótese que tais substâncias poderiam eventualmente entrar, bloquear ou irritar o divertículo resultando em diverticulite, não existem evidências que suportam esta teoria.⁽³⁾

Em síntese, apesar da falta de evidências de alta qualidade, vários consensos recomendam dietas ricas em fibras, neste contexto.

Antibióticos

Desde 1992, a rifaximina tem sido avaliada para tratamento da DD sintomática não complicada, mas ainda não está disponível em nosso meio. Trata-se de antimicrobiano muito pouco absorvido e de amplo espectro de ação e biodisponibilidade no trato gastrointestinal.

Sua utilização com a finalidade de reduzir sintomas, quando acrescido à suplementação de fibras, foi estudada por meio de metanálise que incluiu quatro estudos prospectivos com mais de 1.600 pacientes, contudo, apenas um era duplo-cego e controlado por placebo.⁽⁴⁾

O grupo de pacientes que fez uso da rifaximina 400 mg B.I.D. durante 7 dias, por mês por 12 meses, apresentou diminuição na taxa de sintomas de 29% (IC 24,5-33,6%; $p < 0,0001$), quando comparado ao grupo que não a utilizou. O número de pacientes tratados necessários para resposta (NNT) foi de três.

Estudo não intervencionista com 1.003 pacientes que utilizaram rifaximina por 7 a 10 dias por mês, durante três meses, resultou em melhora significativa de sintomas, tais como dor abdominal, diarreia e flatulência.⁽⁵⁾

No intuito de avaliar a eficácia da rifaximina e de outros antibióticos na prevenção de episódios de diverticulite, duas revisões sistemáticas apresentaram resultados conflitantes.^(6,7) Zullo *et al.* incluíram quatro estudos controlados, sendo um duplo-cego e três abertos que administraram rifaximina + fibras ou fibras isoladamente.

O primeiro grupo apresentou taxa de primeiro episódio de diverticulite aguda inferior ao segundo grupo (1,03 *versus* 2,75%).⁽⁶⁾ Contudo, ao retratar estes resultados em NNT, foi necessário abordar 58 pacientes com rifaximina associada à suplementação de fibras para que um não apresentasse tal complicação.⁽⁶⁾

No segundo estudo, conduzido por Maconi *et al.*, no qual foi caracterizado, segundo os próprios autores, pela heterogeneidade no seu desenho e combinação de tratamentos diferentes, concluiu-se que ocorreu melhora dos sintomas, mas não houve eficácia na prevenção da diverticulite.⁽⁷⁾

Torna-se importante, pois, ressaltar a necessidade de análise crítica de custo-efetividade antes de recomendar este tipo de conduta rotineiramente.

Mesalazina

Estudos abertos e, posteriormente, ensaios clínicos demonstraram possível efeito benéfico desta droga, neste contexto. Contudo, algumas ponderações devem ser feitas. Em estudo conduzido por Kruis *et al.*, realizado em 17 centros na Alemanha, a mesalazina foi mais eficaz na redução de sintomas quando comparada ao placebo apenas na análise do grupo “per protocol”.⁽⁸⁾

No grupo “intention to treat” (ITT) este resultado não foi observado. Isto significa que na análise do grupo constituído por todos os pacientes, isto é, não apenas por aqueles que foram acompanhados até o final do estudo, não houve diferença entre a mesalazina e o placebo.

Neste tipo de estudo de não inferioridade, a ausência de diferença estatística no grupo ITT enfraquece o resultado. Em revisão sistemática composta por seis ensaios clínicos envolvendo 818 pacientes com DD e diverticulite aguda não complicada, a mesalazina foi significativamente superior ao placebo na obtenção do alívio de sintomas, e o efeito da dose diária foi superior ao tratamento cíclico.⁽⁹⁾

No entanto, os estudos incluídos apresentam limitações. Não havia estudo randomizado controlado por placebo ou estudos randomizados tipo duplo-cegos, o que os caracterizavam como estudos de baixa qualidade segundo escore de Jadad (escore de qualidade de Oxford). Além do mais, todos foram realizados em um único país.

Concluindo, é possível que a mesalazina possa ter efeito benéfico na redução de sintomas em pacientes com DD, mas faltam estudos randomizados, controlados por placebo, com técnica adequada de cegamento.

Uma segunda indicação da mesalazina seria seu uso na prevenção da recorrência da diverticulite. Neste contexto, dois estudos randomizados controlados por placebo, com técnica adequada de cegamento, demonstraram que a mesalazina utilizada de modo contínuo, ou cíclico após primeiro episódio de diverticulite, não reduziu a probabilidade de novo episódio de diverticulite em 52 semanas e 24 meses, respectivamente.^(10,11)

Contudo, os pacientes que a utilizaram, obtiveram maior taxa de redução de sintomas, incluindo dor abdominal. Mais recentemente, foi publicado

ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, que envolveu dois estudos randomizados duplo-cegos controlados por placebo, compostos por 590 e 592 pacientes (PREVENT 1 e 2), nos quais foi utilizada a mesalazina multi matrix por um período de 104 semanas.⁽¹²⁾ Ao final deste período, não foi observada diferença entre os grupos em relação à diminuição da recorrência da diverticulite. Portanto, segundo os autores, a mesalazina não deve ser utilizada com este objetivo.

Probióticos

Vários estudos avaliaram a eficácia de probióticos na DD, contudo, em sua maioria, o fizeram em associação com antibióticos ou mesalazina. Anibale *et al.* utilizou *Lactobacillus paracasei* isoladamente e Lamiki *et al.*, *Lactobacillus acidophilus* associado ao *Bifidobacterium spp* sem outros medicamentos, e documentaram eficácia na redução de sintomas.^(13,14)

No primeiro, os resultados foram obtidos quando o probiótico foi administrado, concomitantemente, à dieta rica em fibras durante 14 dias por mês, durante seis meses em 34 pacientes.

No segundo, 46 pacientes receberam probióticos diariamente, também durante seis meses, e preveniu-se a recorrência de sintomas, principalmente no subgrupo no qual a constipação era o sintoma dominante. Mais recentemente, estudo multicêntrico randomizou 52 pacientes e demonstrou que o grupo de pacientes tratado com *Lactobacillus paracasei* (n=30), durante seis meses, associado à dieta rica em fibras, apresentou maior redução dos episódios de dor abdominal prolongada quando comparado ao grupo que recebeu apenas dieta rica em fibras.⁽¹⁵⁾

Há de se ressaltar, contudo, que além do pequeno número de pacientes nos três estudos, existe heterogeneidade entre os mesmos, sobretudo no que diz respeito ao tipo de probiótico e a falta de padronização de dose entre eles.

Em relação ao efeito dos probióticos na prevenção da diverticulite aguda, estudos com pequeno número de pacientes e de baixa qualidade metodológica não permitem sua recomendação para esta indicação.

Conclusões

O tratamento da DD ainda é tema controverso na literatura. Boa parte dos estudos sobre o assunto são heterogêneos, incluindo pequeno número de pacientes e de resultados conflitantes. A dieta rica em fibras é recomendada a todos os pacientes para o controle dos sintomas associados à DD sintomática não complicada. A rifaximina e a mesalazina, por sua vez, também parecem ter efeito benéfico no alívio dos sintomas, mas sua recomendação rotineira na prática clínica ainda carece de estudos com resultados contundentes.

Por outro lado, ambas não mostraram eficácia na prevenção do primeiro episódio e na recorrência da diverticulite aguda. Da mesma forma, os probióticos, embora tenham apresentado benefício no controle dos sintomas em alguns estudos, ainda não têm o tipo e a dose ideal bem definidos, e também não são recomendados para a prevenção da diverticulite aguda.

Referências

1. Ünlü C, Daniels L, Vrouwenraets BC, Boermeester MA. A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27:419-427.
2. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ* 2011;343:d4131.
3. Strate LL, Liu YL, Syngal S, Aldoori WH, Giovannucci EL. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA* 2008; 300:907-914.
4. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M, Tornatore V, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:902-910.
5. Stallinger S, Eller N, Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:9-14.
6. Zullo A, Hassan C, Maconi G, Manes G, Tammaro G, De Francesco V, et al. Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:295-302.
7. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2011; 54:1326-1338.
8. Kruis W, Meier E, Schumacher M, Mickisch O, Greinwald R, Mueller R. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon - a placebocontrolled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:680-690.
9. Gatta L, Vakili N, Vaira D, Pilotto A, Curlo M, Comparato G, et al. Efficacy of 5-ASA in the Gatta L, Vakili N, Vaira D, et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:113-119.

10. Stollman N, Magowan S, Shanahan F, Quigley EMM. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:621-629.
11. Parente F, Bargiggia S, Prada A, Bortoli A, Giacosa A, Germanà B, et al. Intermittent treatment with mesalazine in the prevention of diverticulitis recurrence: a randomised multicentre pilot double-blind placebo-controlled study of 24 month duration. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1423-1431.
12. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Márquez J, Melzer E, Schoen RE, et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology*. 2014;147:793-802.
13. Annibale B, Maconi G, Lahner E, De Giorgi F, Cuomo R. Efficacy of *Lactobacillus paracasei sub. paracasei* F19 on abdominal symptoms in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57:13-22.
14. Lamiki P, Tsuchiya J, Pathak S, Okura R, Solimene U, Jain S, et al. Probiotics in diverticular disease of the colon: an open label study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19:31-36.
15. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannaviello C, Paolo MC, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18:5918-5924.