

Hiperalgesia Visceral e Dor Abdominal Crônica: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica *

Visceral Hyperalgesia and Chronic Abdominal Pain: Diagnostic and Therapeutic Approach

Durval Campos Kraychete, TSA¹; Ana Cristina Guimarães²

RESUMO

Kraychete DC, Guimarães AC - Hiperalgesia Visceral e Dor Abdominal Crônica: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor abdominal crônica é uma das razões mais freqüentes para consulta médica. Não existe, entretanto, um protocolo bem estabelecido para a abordagem diagnóstica e, na maioria das vezes, essa investigação se torna uma prática médica onerosa e invasiva. A finalidade desta revisão é tentar esclarecer a fisiopatologia da dor visceral e estabelecer metas diagnósticas e terapêuticas, para portadores desta morbidade, baseada em critérios específicos.

CONTEÚDO: A dor abdominal crônica inespecífica ou funcional representa uma interação complexa entre distúrbio de motilidade, hipersensibilidade visceral e respostas neuroendócrina e psicossocial inadequadas. Mecanismos periféricos e centrais de nocicepção parecem estar envolvidos na hiperalgesia visceral. A abordagem diagnóstica requer uma avaliação minuciosa da história e exame clínico, levando em consideração os critérios de Roma II. Baseado nos mecanismos fisiopatológicos conhecidos, ou supostos, novas drogas vêm sendo pesquisadas, e algumas utilizadas mais recentemente, como os agonistas dos receptores 5-HT₄ e bloqueadores dos canais de sódio, para o controle da dor abdominal.

CONCLUSÕES: Os mecanismos fisiopatológicos da dor abdominal crônica, ainda não estão esclarecidos. A abordagem terapêutica e diagnóstica requer o conhecimento de tais mecanismos, bem como dos critérios de Roma II. Por outro lado, uma boa relação médico-paciente e a atuação de equipe intermultidisciplinar parecem fundamentais para melhorar a resposta ao tratamento instituído e a qualidade de vida do paciente.

Unitermos: DOR, Crônica: abdominal

SUMMARY

Kraychete DC, Guimarães AC - Visceral Hyperalgesia and Chronic Abdominal Pain: Diagnostic and Therapeutic Approach

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chronic abdominal pain is one of the most frequent reasons for medical consultation. There is, however, no well-established protocol for its diagnostic approach and, most of the times, investigation becomes an expensive and invasive medical practice. This review aimed at explaining visceral pain pathophysiology and establishing diagnostic and therapeutic goals for these patients, based on specific criteria.

CONTENTS: Chronic nonspecific or functional abdominal pain is a complex interaction among impaired motility, visceral hypersensitivity and inadequate neuroendocrine and psychosocial responses. Peripheral and central nociception mechanisms seem to be involved in visceral hyperalgesia. Diagnosis requires detailed history and clinical evaluation, taking into consideration Rome II criteria. Based on known or assumed pathophysiological mechanisms, new drugs have been researched, and some have been more recently used to control abdominal pain, such as 5-HT₄ receptor agonists and sodium channel blockers.

CONCLUSIONS: Chronic pathophysiological abdominal pain mechanisms are still not well understood. Therapy and diagnosis require the understanding of such mechanisms, as well as of Rome II criteria. On the other hand, good patient-physician relationship and multidisciplinary team's performance seem to be critical in improving treatment response and patients' quality of life.

Key Words: PAIN, Chronic: abdominal

INTRODUÇÃO

A dor abdominal crônica é uma das razões mais freqüentes de consulta nos serviços de clínica geral e gastroenterológica, com uma taxa de incidência anual de 15 para 1000 pessoas. A abordagem de pacientes com esta desordem requer o seguimento de critérios diagnósticos específicos, segundo o consenso de Roma II, associada a uma atuação multidimensional do indivíduo (orgânica-neuroquímica, psíquica e sócio-cultural), e a estratégia interdisciplinar da equipe assistencial.

O consenso de Roma II utiliza, para o diagnóstico de dor abdominal crônica inespecífica ou atípica, as seguintes considerações:

- Episódios de dor por mais de 3 a 6 meses, não necessariamente consecutivos, no ano;
- Ausência de anormalidades bioquímicas ou estruturais identificáveis (quadro não compatível com doença pépti-

* Recebido do (**Received from**) Ambulatório de Dor - Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA) Salvador, BA

1. Professor Assistente de Anestesiologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Coordenador do Ambulatório de Dor da UFBA e do Curso de Pós-Graduação em Clínica de Dor da UNIFACS
2. Médica Supervisora do Ambulatório de Dor - UFBA

Apresentado (**Submitted**) em 11 de fevereiro de 2003
Aceito (**Accepted**) para publicação em 22 de abril de 2003

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)
Dr. Durval Campos Kraychete
Av. Euclides da Cunha, 610/902 Graça
40150-121 Salvador, BA
E-mail: dkt@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

ca, metabólica, isquêmica ou inflamatória intestinal, doença biliar ou pancreática);

- A etiologia da dor não é identificada através de exames endoscópicos, de imagem ou laboratoriais, e, freqüentemente, o paciente é caracterizado como portador de doença gastrointestinal funcional (44% das consultas gastroenterológicas).

Os distúrbios gastrointestinais funcionais mais comumente associados à dor abdominal crônica são a SII (síndrome do intestino irritável), TAF (timpanismo abdominal funcional) e SDAF (síndrome dolorosa abdominal funcional). Essas condições possuem certas características fisiopatológicas, incluindo distúrbio de motilidade e hipersensibilidade visceral; gerando repercussões bio-psico-sociais, tais como incapacidade física e psíquica, absenteísmo do trabalho e má qualidade de vida.

FISIOPATOLOGIA

As síndromes dolorosas que acometem o abdome podem ser causadas por disfunções de vísceras abdominais (dor visceral não referida), de vísceras torácicas (dor referida), doenças do cordão espinhal ou dos últimos seis nervos torácicos (dor neuropática); e lesão ou doença de músculos, fásia e outras estruturas somáticas.

A dor visceral é causada por alterações internas de órgãos ocos e cápsula de vísceras sólidas, tais como o estômago, rim, bexiga, vesícula biliar, cápsula hepática e intestinos, entre outros. Os principais fatores que estimulam as fibras nociceptivas viscerais são:

- “Estiramento” ou “tensão” na parede muscular das vísceras ocos e cápsula das vísceras sólidas. Anormalidades motoras intestinais que geram pressões intraluminais exageradas são causas mais comuns de dor visceral;
- Processo inflamatório de origem infecciosa ou química (colites, pancreatite entre outras);
- Isquemia;
- Neoplasias.

A dor visceral possui cinco importantes características ¹:

1. Não é evocada por todas as vísceras (órgãos sólidos como fígado, rins, parênquima pulmonar não são sensíveis à dor). Algumas vísceras apresentam deficiência de receptores sensoriais ou as propriedades funcionais de seus receptores periféricos não evocam a percepção consciente ou não são receptores sensoriais verdadeiros;
2. Não está sempre associada à lesão visceral. Um estímulo de baixo limiar pode provocar ativação de aferentes sensoriais da víscera, como a pressão gasosa intraluminal;

3. É difusa e pobremente localizada devido à organização das vias nociceptivas viscerais no SNC, que ascendem conjuntamente com as de origem somática;
4. É referida em outros locais, provavelmente relacionada à convergência das fibras nervosas viscerais e somáticas ao conectarem no corno dorsal da medula espinhal;
5. É acompanhada de reflexos autonômicos e motores, que servem como sistema mantenedor e facilitador da transmissão dolorosa.

A Transmissão da Dor Visceral

O impulso sensorial dos 2/3 superiores do esôfago é transmitido por fibras A-delta e C no vago e do 1/3 inferior por fibras simpáticas, que vão de T-5 a T-8. O estômago e os intestinos delgado e grosso até o ângulo esplênico são supridos por fibras simpáticas de T-6 a L-2. As fibras que inervam o cólon descendente e reto passam através do nervo pélvico e penetram na medula espinhal, por via ventral e dorsal, associadas às raízes de S2-S4.

Os receptores mecânicos ou mecanorreceptores existentes na musculatura lisa de todas as vísceras ocos são do tipo A delta e C, e respondem a estímulos mecânicos leves, tensão aplicada ao peritônio, contração e distensão da musculatura lisa.

O trato gastrointestinal possui receptores químicos e mecânicos de adaptação lenta e rápida que são classificados em dois grupos: o grupo de receptores de alto limiar para estímulos mecânicos leves, e o grupo de baixo limiar para estímulos mecânicos que responde a estímulos agressivos e não agressivos. O primeiro grupo é encontrado no esôfago, sistema biliar, intestino delgado e cólon e o segundo, apenas, no esôfago e cólon. A relação entre a intensidade do estímulo e a atividade nervosa é somente evocada após a estimulação nociva.

As estimulações viscerais, tais como hipóxia e inflamação tissular, resultam em sensibilização de receptores de alto limiar e de nociceptores silenciosos previamente não-responsivos os quais perfazem 40% a 45% da inervação visceral aferente do cólon. Estes nociceptores contribuem para a tradução do sinal na dor visceral crônica, alterações prolongadas dos reflexos espinhais e da regulação autonômica anormal dos órgãos internos. A sensibilização desses receptores persiste mesmo após a cessação do estímulo nociceptivo, traduzida por alterações das funções motora e sensitiva (hiperalgesia visceral). Assim, estímulos fisiológicos como comer e beber são traduzidos e amplificados de forma inadequada, provocando uma descarga periférica exagerada, que é interpretada no SNC como dolorosa. Isso sugere que nociceptores silenciosos ativados podem favorecer a iniciação e manutenção da hiperalgesia visceral por mecanismos centrais e periféricos. Além disso, dano e inflamação da víscera afetam a fisiologia habitual de motilidade e secreção, produzindo mudan-

ças dramáticas em torno do ambiente que circunda as terminações nervosas nociceptivas. Dessa forma, pode haver excitação de nociceptores distantes do local inicial da agressão²⁻⁴.

MECANISMOS DA HIPERALGESIA VISCERAL- MECANISMOS PERIFÉRICOS E CENTRAIS

Sensibilização Periférica dos Neurônios Aferentes dos Intestinos

Existe uma grande quantidade de mediadores periféricos (bradicinina, citocinas, prostaglandinas, serotonina, ATP, prótons H⁺) que agem diretamente nos receptores nociceptivos gastrintestinais e inicia a transmissão dolorosa. Podem ativar imunócitos locais ou outras células, como mastócitos e varicosidades simpáticas, que liberam interleucinas e substâncias adrenérgicas, perpetuando e facilitando, assim, a hiperexcitabilidade neuronal. Na sensibilização periférica ocorre, então, redução da intensidade dos estímulos necessários para iniciar a despolarização neuronal e aumento do número ou da amplitude de descarga neuronal, em resposta a certos estímulos químicos ou mecânicos^{3,4}.

As neurocininas (fator de crescimento nervoso - FCN) estão presentes no tecido intestinal e mastócitos e são liberadas durante a degranulação mastocitária. Estão envolvidas na plasticidade neuronal e podem alterar a distribuição de nociceptores, e o limiar de sensibilidade para os estímulos mecânicos e químicos. Em decorrência das fibras C intestinais possuem muitos "receptores silenciosos" para as neurocininas, essas substâncias possuem um papel importante na transmissão das mensagens nociceptivas do intestino.

A serotonina, dentre os mediadores, é o único que parece ter alta seletividade para a nocicepção visceral. É liberada no intestino pelas células enterocromafins, plaquetas e degranulação dos mastócitos e, subsequente, age nos aferentes viscerais através de receptores específicos, expressados também no SNC (estruturas límbicas, tronco cefálico e cordão espinhal).

O peptídeo relacionado ao gen - calcitonina (CGRP) - está presente na maioria dos aferentes esplâncnicos e, quando liberado periféricamente, pode modificar a descarga sensorial, causando alterações no fluxo sanguíneo, contração da musculatura lisa, reação imune e desgranulação dos mastócitos^{1,3,4}.

A sensibilização periférica pode também ser mediada através de canais de sódio resistente a tetrodoxina (TTX). Esses canais estão presentes nos aferentes nociceptivos no cólon e aumentam em densidade após a aplicação de mediadores inflamatórios *in vitro*.

Sensibilização Central

A sensibilização central é um processo resultante da atividade sustentada que acontece na fibra aferente primária, após a sensibilização periférica, favorecendo a liberação de neurotransmissores excitatórios. Estes aumentam a eficácia da transmissão sináptica entre os neurônios aferentes primários e os do corno dorsal, envolvendo, portanto, receptores pré e pós-sinápticos específicos.

Embora o mecanismo de sensibilização visceral central não seja totalmente conhecido, acredita-se que alguns mediadores como a substância P, CGRP, aspartato, glutamato, neurocininas, somatostatina e VIP estejam envolvidos no desenvolvimento e manutenção da sensibilização central induzida pela inflamação. A ação desses neuromediadores em receptores específicos ionotrópicos (AMPA, cainato) e metabotrópicos (NMDA) ativa segundos mensageiros (cAMP, PKC, fosfatidilinositol, fosfolipase C) para abertura de canais de cálcio e entrada dessas substâncias para o interior das membranas celulares. Ocorre então produção de outros mediadores (óxido nítrico e metabólitos do ácido araquidônico) e formação de oncogenes (c-fos, fos B, C jun, jun B e D), que provavelmente alteram a transmissão do potencial de ação e ultra-estrutura dos nervos e suas sinapses, sensibilização medular e fenômeno de *wind up* (aumento da duração da resposta de certos neurônios).

Acredita-se, também, que as conexões entre estruturas espinhais e supraespinhais, as chamadas projeções supraespinhais, estejam envolvidas no processo de sensibilização central para hiperalgia visceral. Essas projeções estão relacionadas aos reflexos autonômicos e motores que acompanham a dor visceral, como náusea e aumento da tensão muscular da parede abdominal¹, e podem explicar, também, o caráter difuso e mal localizado da dor visceral referida. As vias ascendentes envolvidas na transmissão do estímulo visceral agressivo incluem o trato espinotalâmico, o espinohipotalâmico, o espinosolitário, o espinoreticular e o espinoparabraquial.

Uma série de estudos tem demonstrado que pacientes com distúrbios da função gastrintestinal e hiperalgia visceral (duodeno e cólon) possuem uma alteração do núcleo rostral-ventral da medula (NRV) no tronco encefálico. Esse núcleo projeta em sentido descendente, fibras inibitórias e excitatórias do estímulo aferente nociceptivo visceral. O balanço entre essas influências inibitórias ou excitatórias determinaria a quantidade de informação dolorosa visceral que chegaria aos centros supraespinhais.

Existe, também, a possibilidade dos pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) não ativarem regiões mesencefálicas e talâmicas modulatórias da dor, após estimulação agressiva repetida do sigmóide. Estes pacientes possuem uma redução da ativação de áreas corticais que integram as respostas afetivas, autonômicas e antinociceptivas em resposta ao estímulo agressivo, e preferencialmente acionam áreas cerebrais envolvidas nas respostas emocionais negativas; demonstrável através de tomografia computadorizada de crânio com emissão de positrons⁵.

Aspectos Neurobiológicos do Estresse e as Desordens Gastrointestinais⁶

O organismo, quando submetido a uma situação agressiva repetidas vezes, pode alterar sua capacidade de manter os mecanismos homeostáticos. Estas situações agressoras denominadas de estressores são classificadas em dois tipos: os estressores sistêmicos (citocinas) e os psicológicos (abuso físico ou sexual, participação em combates, história de acidentes ou estupro, ausência da interação mãe-filho, perdas financeiras ou de entes queridos).

As respostas aos vários estressores incluem a autonômica, a hipotálamo-hipofisária, a de modulação da dor e a das vias aminérgicas ascendentes. A corticotropina (CRH) é o mediador químico mais importante da resposta central ao estresse, com receptores localizados em neurônios efetores do núcleo paraventricular (NPV), amígdala e *locus coeruleos*. A secreção do CRH está sob a regulação de retroalimentação positiva por vias noradrenérgicas centrais e vice-versa. O estresse ativa e modifica a resposta dos sistemas centrais de forma individualizada, relacionada à história genética e psicossocial do sujeito e da presença de doenças associadas.

Resposta Autonômica

No NPV, as células autonômicas projetam fibras visceromotoras separadas uma da outra, fortalecendo a idéia de que não são ativadas de forma estereotipada. Algumas dessas vias regulam a produção de muco pelas células intestinais caliciformes, a absorção de água, a permeabilidade da mucosa, a desgranulação de mastócitos e a liberação de peptídeos pelas células enterocromafins. Além disso, as vias simpáticas possuem função imunomodulatória direta, inervam a vasculatura e o parênquima de órgãos linfóides, incluindo o intestino. Por outro lado, podem levar à inibição gastro-vagal ou ativação das vias sacrais parassimpáticas. Desse modo pode-se concluir que há uma interface entre a luz intestinal, as vias neuroendócrinas, o sistema imune e o sistema nervoso neurovegetativo.

Resposta Hipotálamo-Hipofisária

A resposta se caracteriza pela ativação do sistema adrenérgico e a liberação de cortisol. Essas substâncias vão exercer uma ação regulatória no hipocampo e córtex medial pré-frontal, com regulação para baixo de receptores para corticóide. Pode ocorrer, contudo, hiperatividade do neuro-eixo com hipercortisolismo (depressão, desordem do pânico, anorexia nervosa e abuso sexual) ou hipocortisolismo (estresse pós-traumático, síndrome da fadiga crônica, fibromialgia e diarreia na SII).

Resposta de Modulação da Dor

Evidência recente sugere que o estresse induz a hipoalgesia somática (através de vias inibitórias descendentes) e a hiperalgesia visceral. Isso pode ser decorrente do desequilíbrio entre vias excitatórias e inibitórias centrais ou da ação indireta, via sistema nervoso autônomo, estimulando a liberação de substâncias de células da parede intestinal (mastócitos ou células cromafins) que sensibilizam os aferentes terminais viscerais.

Resposta de Modulação dos Sistemas Emocional e Motor pelas Vias Monoaminérgicas

Neurônios de projeção noradrenérgico, serotoninérgico e colinérgico para o córtex pré-frontal e subcortical (incluindo núcleo paraventricular, amígdala, hipocampo e núcleo do trato solitário) possuem um papel importante na modulação dos sistemas emocional e motor. Por exemplo, a modulação noradrenérgica da transmissão sináptica vagal no núcleo do trato solitário pode estar envolvida no controle dos reflexos vago-vagais e duodeno-gástricos, na acomodação gástrica, no relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Uma hiperativação desse sistema no estresse repetido está associada a uma regulação para baixo de receptores α_2 e serotoninérgico (5-HT_{1A}) e um aumento da liberação de noradrenalina e serotonina. Isso, por outro lado, provoca uma regulação para baixo de receptores β e α_1 -adrenérgicos. Assim, as alterações neuroplásticas iniciais aumentam a liberação pré-sináptica de noradrenalina e diminui a ação pós-sináptica dos neurônios. Desse modo, o estresse pode alterar a efetividade da rede neuronal central, sendo responsável por uma série de respostas mal adaptadas.

As principais alterações nas doenças gastrointestinais relacionadas ao estresse são as seguintes:

1. Retardo do esvaziamento gástrico;
2. Aumento da motilidade do cólon distal;
3. Elevação do trânsito intestinal;
4. Regulação para cima dos neurônios do *locus coeruleos* que contêm CRF;
5. Redução da atividade motora do antro;
6. Distensão duodenal após a alimentação;
7. Alteração do tônus da cárdia e fluxo sanguíneo da mucosa;
8. Diminuição do cortisol sistêmico;
9. Redução da resposta de liberação do cortisol ao estímulo agressivo;
10. Aumento da permeabilidade intestinal e hiperplasia das células enterocromafins;
11. Hiperalgesia visceral e hipoalgesia somática;

12. Diminuição da atividade do córtex perigenual e medial pré-frontal;
13. Sensibilização de linfócitos.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

A abordagem do paciente com dor abdominal crônica requer o conhecimento e a utilização de alguns instrumentos diagnósticos e condutas descritas a seguir ⁷:

1. Critérios de Roma (sistema de classificação diagnóstica estabelecido pelo comitê multinacional para distúrbios gastrointestinais funcionais);
2. Identificação de subgrupos de sintomas;
3. Outros fatores clínicos de relevância;
4. Achados do exame físico;
5. Contribuição de fatores psíquicos e sociais para a doença;
6. Tratamento sintomático precoce;
7. Monitorização dos sintomas e acompanhamento médico (3 a 6 semanas);
8. Grau da satisfação do médico e do paciente, e de adesão ao tratamento;
9. Encaminhamento para equipe intermultidisciplinar.

Não existe, ainda, um protocolo bem estabelecido para a determinação de estratégias diagnósticas e condutas terapêuticas, no paciente com dor abdominal crônica. Após uma revisão extensa, da literatura, a respeito dessa morbidade, as seguintes etapas poderiam ser adotadas na condução clínica desses pacientes:

Etapa 1:

Realizar anamnese do paciente, enfocando ^{7,8}:

- 1) Faixa etária;
- 2) Sexo;
- 3) Dor (especificar): a) localização; b) início; c) irradiação; d) intensidade; e) periodicidade; f) duração; g) se desperta o paciente durante o sono; h) fatores precipitantes, de melhora ou piora (tosse, espirro, ingestão alimentar (tipo), ingestão alcoólica, eliminação de flatus ou fezes, urina, movimentos, esforço físico, trauma abdominal, cicatrizes abdominais); i) modificação do padrão da dor ou dos sintomas associados (obstipação, diarreia);
- 4) Medicamentos em uso (inibidores da angiotensina, beta-bloqueadores, antibióticos, agentes quimioterápicos, inibidores de bomba de próton ou AINH podem causar dor abdominal e diarreia);

- 5) Período do ciclo menstrual;
- 6) História de doença sexualmente transmissível;
- 7) Sinais e sintomas associados: a) **Sistêmicos**: perda ponderal significativa (mais de 10 kg em 6 meses), febre, anemia, adinamia, síncope, adenomegalias e massas abdominais; b) **Digestivos**: náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, distensão abdominal, eructações, pirose, saciedade precoce, empachamento pós-prandial, anorexia, sinais ou sintomas de colestase (icterícia, colúria, acolia e prurido), massa abdominal, hemorragia digestiva (hematêmese, melena, enterorragia, hematoquesia), hepato-esplenomegalia; c) **Extra-digestivos**: artrite/artralgia, dor pleural símile, urgência miccional, micção noturna, dispareunia, dismenorréia, dor lombar, dorsalgia, fraqueza dos membros, enxaqueca; d) **Estresse**: palpitações, insônia, cansaço fácil, aumento ou redução do apetite;
- 8) História familiar de dor abdominal que sugira porfiria intermitente aguda, febre familiar mediterrânea;
- 9) História familiar de câncer do aparelho digestivo;
- 10) História psicossocial, com finalidade de determinar quais os aspectos psicológicos, culturais, filosóficos e sociais estão sendo afetados pela dor e comorbidade, e/ou contribuindo para seu desencadeamento e manutenção; planejar uma possível referência psicológica ou tratamento. Para isso, pode-se tomar como base as seguintes questões: a) A dor é aguda ou crônica? Serve como diretriz para inferir se a causa é orgânica ou funcional, e resposta ao tratamento; b) Existe história de dor prévia ou outros sintomas? Sintomas intestinais ou outros como enxaqueca, dismenorréia, de longa duração, alerta-nos para possibilidade de doença funcional; c) A dor é associada à alteração fisiológica intestinal? A dor associada a sintomas ou mudanças das funções intestinais responde ao tratamento específico, enquanto que a dor constante não associada a alterações gastrointestinais (dor abdominal funcional crônica) é modulada pelo SNC e não responde a drogas de ação intestinal; d) Que entende, o paciente, sobre sua doença? Avaliar seu sistema de crenças. O papel da doença em sua vida; e) O paciente aceita que o estresse possa contribuir para a sua doença?; f) Qual o envolvimento familiar?; g) Como a doença afeta sua função diária? Seus prazeres? Suas relações?; h) Qual a razão para visita médica ou referência?; i) Existe um diagnóstico psiquiátrico estabelecido?; j) Existe história de trauma psicossocial?; k) Quais são os recursos psicossociais do paciente?

Etapa 2:

Exame físico completo, incluindo toque retal, vaginal e pesquisa de pontos gatilhos.

Se a primeira etapa evidenciar sinais ou sintomas de doença(s) bem definida(s), prossegue-se a investigação com abordagem diagnóstica específica para aquela(s) doença(s). Caso não haja evidência compatível com uma doença específica, faremos um *screen* diagnóstico que consistirá em:

Exames de Primeira Linha:

- 1) Laboratoriais: Hemograma, VHS, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubinas, alfa-amilase, lipase, pesquisa de porfirina urinária (porfobilinogênio urinário), glicemia, uréia, eletroforese de hemoglobina, T4 livre e TSH ultra-sensível, cálcio e fósforo séricos, parasitológico de fezes com Baerman (3 amostras), sumário de urina, FAN (principalmente em mulheres com história de artralgias e/ou alopecia), reação de Widal (se passado recente de diarreia), anticorpo antiendomesial (para afastar doença de Whipple, em pacientes com diarreia), teste de tolerância à lactose (para pacientes com diarreia)⁷⁻¹⁰;
- 2) Exames de imagem ou exames endoscópicos (propostos em função da clínica e idade do paciente):

- Raiografias de tórax e coluna torácica (para dores no abdômen superior), de abdômen em ortostase (se dor em cólica, difusa, associada a vômitos, e/ou diarreia, e/ou obstipação) e radiografia de coluna lombar (se dor lombar associada);
- Ultrassonografia abdominal total: para dores em hipocôndrios e epigástrico com ou sem irradiação, para afastar doenças biliopancreáticas; para dores em mesogástrico ou difusas mal definidas, sem sintomas digestivos associados, para afastar aneurismas ou tumorações, para dores pélvicas, para afastar afecções ginecológicas ou urológicas (ultrassonografia pélvica). Se interposição gasosa impedir a visualização do pâncreas ou rins e vias urinárias ou qualquer outra víscera, solicitar tomografia computadorizada abdominal (superior, renal, pélvica ou total, respectivamente);
- Ultrassonografia dos rins e vias urinárias: para dor em flancos ou região lombar;
- EDA (endoscopia digestiva alta): para dor ou desconforto em epigástrico (não inclui hipocôndrios);
- Colonoscopia com múltiplas biópsias (para afastar colite microscópica em pacientes com diarreia), principalmente íleo terminal: para dor em fossas ilíacas ou difusa associada à alteração do trânsito intestinal em pacientes com idade > 45 anos e/ou sinais de alarme e/ou história familiar de câncer colorretal ou polipose familiar e/ou mudança no padrão da dor ou das alterações do trânsito intestinal e/ou sintomas intensos ou incapacitantes e/ou história de curta duração (< 2 anos). Para pacientes que não se enquadram nestes critérios e apresentam quadro

compatível a distúrbio funcional (Anexos 2 e 5)^{11,12}. Caso os exames descritos evidenciem alterações, proceder conforme os protocolos específicos para as doenças detectadas.

Prosseguir para a terceira etapa, que consistirá na solicitação de exames de segunda linha e/ou reclassificação dos sintomas, caso os exames de primeira linha sejam normais. O diagnóstico de distúrbio funcional intestinal é feito pela associação de elementos de presunção (clínicos) e elementos objetivos (biológicos, morfológicos e funcionais) negativos¹³.

Etapa 3:

Exames de Segunda Linha:

- 1) Para dor no abdômen superior:
 - Dor ou desconforto apenas em epigástrico: Critérios de Roma II para classificação, diagnóstico e tratamento de dispepsia (Anexos 1, 2 e 3, respectivamente)¹⁴.
 - Dor no abdômen superior (epigástrico e hipocôndrios): investigar disfunção de vesícula biliar ou disfunção do esfíncter de Oddi (SO) (Anexos 2 e 4)¹⁵.
 - Se avaliação anterior for negativa para disfunções bilio-pancreática e a dor é epigástrica recorrente em mulheres jovens, atentar para síndrome da compressão de mesentérica superior e ramo celíaco.
- 2) Para dor no mesogástrico:

Pacientes idosos, principalmente, com diabetes, doença aterosclerótica e dor, suspeitar de isquemia intestinal crônica. Neste caso, a dor caracteriza-se, sobretudo, como cólica, iniciando-se 15 a 30 minutos após a refeição e localizando-se, principalmente, no mesogástrico. A conduta será solicitar USG abdominal com Doppler para avaliação de vasos mesentéricos e celíacos. Persistindo a suspeita, realizar angio-ressonância ou angio-tomografia de mesentéricas e celíaca, ou em caso de forte suspeita, na ausência de confirmação diagnóstica, indicar arteriografia.

Caso os exames anteriores evidenciem alterações, prosseguir conforme protocolo específico para cada doença. Se a avaliação anterior for normal, seguir protocolos de distúrbios funcionais gastrintestinais (Roma II) (Anexos 1 a 4).
- 3) Para dor abdominal com alterações intestinais:

Dor na região pélvica, ou difusa, ou periumbilical, com alterações intestinais: (classificação de Roma II para SII) (Anexo 5) e dor abdominal funcional (Anexo 6)¹¹.
- 4) Para dor no abdômen inferior ou dorsal:
 - Dor na região pélvica (fossas ilíacas e hipogástrico), sem alterações gastrintestinais: seguir o protocolo de dor pélvica;
 - Dor na região de flancos, região suprapúbica ou lombar ou dermatômos de T₁₀-L₁: realizar tomografia computadorizada abdominal, para afastar afecções uro-ginecológicas.

Caso a tomografia computadorizada seja normal, realizar urografia excretora (ou cintilografia do aparelho urinário, para pacientes alérgicos a contrastes).

Se a tomografia computadorizada abdominal, urografia excretora ou cintilografia forem normais, realizar estudo urodinâmico. Se normal, e detectado TP (pontos gatilhos) da musculatura abdominal, proceder a teste de infiltração anestésica nos pontos. Para dor mais localizada em dorso, sobretudo se associada a sintomas radiculares e hiperalgesia em pontos paravertebrais: solicitar TC ou preferencialmente ressonância magnética de coluna, conforme localização predominante da dor¹⁶.

Se os exames descritos forem normais, orientar-se pelos critérios diagnósticos de Roma II e classificar as disfunções para estabelecer conduta terapêutica (Anexos 2 e 6).

OBS: A laparoscopia está indicada em casos de dor intensa ou incapacitante, sem diagnóstico definido, ou quando a dor associa-se a achados no exame físico ou a anormalidades laboratoriais ou de imagem. A laparoscopia evidencia:

- 53% de achados (em pacientes com dor abdominal crônica);
- 39% de achados que alteraram a abordagem e tratamento;
- “Aderência fibrosa” geralmente é achado inespecífico e sem significado patológico para condição isolada de dor abdominal crônica.

Etapa 4:

Nos grupos em que toda investigação foi negativa para alterações estruturais e/ou bioquímicas, identificar os subgrupos de distúrbios gastrointestinais funcionais, conforme a sintomatologia predominante: dispepsia tipo úlcera, dispepsia tipo dismotilidade, e tipo inespecífica (para dispepsia); SII com predomínio de diarreia ou de obstipação.

De acordo com o subgrupo estabelecido definir a abordagem diagnóstica e terapêutica apropriada (Anexos 2, 3 e 5).

Anexo 1 - Desordens Gastrointestinais e Funcionais - Critérios Roma II^{11,17}

A- Desordens esofágicas

- A1-Globus
- A2-Síndrome de ruminação
- A3-Dor torácica funcional de presumível origem esofágica
- A4-Queimor retroesternal funcional
- A5-Disfagia funcional
- A6-Desordem funcional esofágica inespecífica

B- Desordens gastroduodenais

- B1-Dispepsia funcional
 - B1a-Dispepsia tipo úlcera
 - B1b-Dispepsia tipo dismotilidade
 - B1c-Dispepsia inespecífica
- B2-Aerofagia
- B3-Vômitos funcionais

C- Desordens funcionais do intestino

- C1-Síndrome do intestino irritável
- C2-Distensão abdominal funcional
- C3-Obstipação funcional
- C4-Diarreia funcional
- C5-Desordens funcionais inespecíficas do intestino

D- Dor abdominal funcional

- D1-Síndrome dolorosa abdominal funcional
- D2-Dor abdominal funcional inespecífica

E- Desordens biliares

- E1-Disfunção da vesícula biliar
- E2-Disfunção do esfíncter de Oddi (S.O.)
 - E2a-Disfunção S.O tipo biliar
 - E2b-Disfunção S.O tipo pancreática

F- Desordens anorretais

- F1-Incontinência fecal funcional
- F2-Dor anorretal funcional
 - F2a-Síndrome do levantador do ânus
 - F2b-Proctalgia fugaz

G- Desordens pediátricas funcionais

- G1-Vômitos
 - G1a-Regurgitação da infância
 - G1b-Síndrome de ruminação da infância
 - G1c-Síndrome de vômitos cíclicos
 - G2-Dor abdominal
 - G2a-Dispepsia funcional
 - G2b-Síndrome do intestino irritável
 - G2c-Dor abdominal funcional
 - G2d-Enxaqueca abdominal
 - G2e-Aerofagia
 - G3-Diarreia funcional
 - G4-Desordens da defecação
 - G4a-Disquesia infantil
 - G4b-Obstipação funcional
 - G4c-Retenção fecal funcional
 - G4d-Incontinência fecal
-

Anexo 2 - Critérios Diagnósticos Roma II ¹⁴**B1- Dispepsia Funcional**

Paciente com sintomatologia que ocorre pelo menos durante 12 semanas, não necessariamente consecutivas, nos últimos 12 meses:

- 1) Dispepsia persistente ou recorrente (dor ou desconforto no epigástrico);
- 2) Ausência de doenças orgânicas (inclusive após EDA);
- 3) Ausência da síndrome do intestino irritável (os sintomas dispépticos não melhoram com a evacuação e nem estão associados a possíveis alterações na forma e/ou frequência das evacuações).

• Critérios para indicação de EDA:

Dor ou desconforto epigástrico (não inclui hipocôndrios) em paciente com idade = 45 anos, e/ou sinais de alarme presentes (anemia, anorexia, perda ponderal, icterícia, sangramentos, massa abdominal), e/ou modificação do padrão de dor, e/ou sintomatologia moderada a intensa. Se idade maior que 45 anos com sintomatologia leve e/ou ausência de sinais de alarme, pode-se iniciar teste terapêutico conforme classificada a dispepsia e só realizar EDA em caso de insucesso, ou já investigar inicialmente (pesar custo-benefício).

B1a-Dispepsia funcional tipo úlcera

Sintoma predominante: dor localizada no epigástrico

B1b-Dispepsia funcional tipo distmotilidade

Sintoma predominante: sensação de desconforto localizado no epigástrico, não doloroso. Esta sensação pode ser caracterizada ou associada à saciedade precoce, sensação de peso epigástrico pós-prandial, náuseas, vômitos, plenitude gástrica ou distensão.

B1c-Dispepsia funcional tipo inespecífica

Sintomas não se enquadram em nenhum dos dois subgrupos já descritos.

C- Desordens Funcionais do Intestino

São desordens gastrointestinais funcionais com sintomas do trato gastrointestinal médio ou baixo:

C1-Síndrome do intestino irritável (SII)

Pelo menos 12 semanas (não necessariamente consecutivas) nos últimos 12 meses de desconforto ou dor abdominal, com pelo menos 2 das características abaixo descritas:

- (1) Alívio com a defecação; e/ou
- (2) Início associado com mudança na frequência das fezes; e/ou
- (3) Início associado com mudança na forma ou aparência das fezes.

Sintomas de suporte que acumulativamente servem para o diagnóstico e subclassificação da SII:

- 1) Frequência anormal das fezes caracterizada por menos de 3 defeções/semana;
- 2) Frequência anormal das fezes caracterizada por mais de 3 defeções/dia;
- 3) Fezes duras ou em cíbalos;
- 4) Fezes pastosas ou líquidas;
- 5) Esforço durante a defecação;
- 6) Urgência (pressa para ir defecar);
- 7) Sensação de plenitude fecal;
- 8) Passagem de muco durante a defecação;
- 9) Dolorimento ou distensão abdominal.

Diarréia predominante:

1 ou mais de 2, 4, ou 6 e nenhum de 1, 3, ou 5.

Obstipação predominante:

1 ou mais de 1, 3, ou 5 e nenhum de 2, 4, ou 6.

C2-Distensão abdominal funcional

Pelo menos 12 semanas (não necessariamente consecutivas) nos últimos 12 meses de:

- 1) Sensação de empachamento abdominal, distensão sentida ou visível.
- 2) Critérios insuficientes para diagnóstico de dispepsia funcional, SII, ou outra desordem funcional.

C3-Obstipação funcional

Pelo menos 12 semanas (não necessariamente consecutivas) nos últimos 12 meses, de dois ou mais dos seguintes itens, em mais de 1/4 das defeções:

- 1) Esforço;
- 2) Fezes duras ou em cíbalos;
- 3) Sensação de evacuação incompleta;
- 4) Sensação de obstrução anorretal;
- 5) Manobras manuais para facilitar a defecação; e/ou
- 6) Menos de 3 defeções/semana.

Na obstipação funcional, não há episódios de eliminação de fezes diarreicas e nem critérios suficientes para ser considerada como síndrome do intestino irritável.

C4-Diarréia funcional

Pelo menos 12 semanas (não necessariamente consecutivas) nos últimos 12 meses de:

- 1) Fezes pastosas ou líquidas;
- 2) Presente em > 3/4 do tempo; e
- 3) Ausência de dor abdominal.

C5-Desordens funcionais inespecíficas do intestino

Sintomas funcionais do intestino que não se enquadram nos critérios das categorias previamente definidas.

D-Dor abdominal funcional

Dor contínua ou quase contínua, ou freqüentemente recorrente, localizada no abdome, mas pobremente relacionada à função intestinal

D1-Síndrome dolorosa abdominal funcional (FAPS)

Pelo menos 6 meses de :

- 1) Dor abdominal contínua ou quase contínua; e
- 2) Nenhuma ou apenas uma ocasional relação da dor com eventos fisiológicos (p. ex.: comer, defecar); e
- 3) Alguma perda de capacidade diária; e
- 4) A dor não é fingida, mas hiperdimensionada; e
- 5) Critérios insuficientes para outras desordens gastrointestinais que possam explicar a dor abdominal.

A dor geralmente é descrita em termos emocionais, envolve grande área anatômica e está associada a outros sintomas dolorosos.

D2-Dor abdominal funcional inespecífica

É aquela dor que não se enquadra nos critérios de FAPS.

E-Desordens biliares**E1-Disfunção da vesícula biliar**

Episódios de dor constante, intensa, localizada em epigástrico e quadrante superior direito, e que apresenta todos dos seguintes critérios:

1. Episódios de pelo menos 30 minutos ou mais de duração;
2. Sintomas têm ocorrido em uma ou mais ocasiões nos últimos 12 meses;
3. A dor é constante e interrompe a atividade diária ou requer consultas médicas freqüentes;
4. Não existe evidência de anormalidades estruturais que expliquem os sintomas;
5. Existe anormalidade da função da vesícula biliar com retardo do esvaziamento.

E2-Disfunção do esfíncter de Oddi (S.O)

Pode estar presente em pacientes com o trato biliar intacto, porém, é mais freqüente em pacientes colecistectomizados.

Em adição à dor, pode estar associado um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico é suspeitado pelas enzimas séricas elevadas (transaminases, FA, bilirrubina direta e/ou amilase/lipase);
- Pancreatite aguda recorrente.

Outras características clínicas podem estar associadas ao episódio de dor: náuseas e vômitos, dor irradiando para dorso e/ou região interescapular direita (biliar), e/ou dor parcialmente aliviada pela flexão do tórax sobre o abdome (pancreática); início após refeição; e despertar do sono.

E2a-Disfunção S.O tipo biliar

Episódios intermitentes de dor tipo biliar, algumas vezes acompanhada de alterações bioquímicas transitórias de obstrução do trato biliar: Transaminases, FA ou bilirrubina conjugada. De acordo com as alterações laboratoriais, achados clínicos e de CPRE (colangiopancreatografia retrógrada endoscópica) pode ser classificada em:

- Disfunção SO biliar tipo I: dor, elevação de enzimas documentadas em 2 ou mais ocasiões, lentificação da drenagem do contraste, e o ducto biliar comum dilatado com diâmetro igual ou > 12 mm a CPRE.
- Disfunção SO biliar tipo II: dor e somente 1 ou 2 dos critérios previamente mencionados.
- Disfunção SO biliar tipo III: somente dor tipo biliar recorrente sem nenhum dos critérios descritos.

E2b-Disfunção S.O tipo pancreática

A dor é do tipo pancreática, mas sem elevação de enzimas (amilase ou lipase). Pode ser uma manifestação da síndrome da dor abdominal funcional.

Anexo 3 - Tratamento de Dispepsia¹⁴

- 1) Tranqüilização do paciente quanto à benignidade dos sintomas;
 - 2) Revisão dos hábitos alimentares: fracionamento da dieta, redução ou abolição do cigarro, da ingestão de alimentos gordurosos, café e álcool, além de alimentos mal tolerados pelo paciente;
 - 3) O tratamento medicamentoso deve ser sintomático e individualizado, direcionado ao sintoma predominante ou ao distúrbio primariamente observado. Embora sem comprovação científica, o Comitê Roma II sugere:
 - **Opções de drogas procinéticas para dispepsia tipo dismotilidade:**

Domperidona (Motilium) - antagonista periférico da dopamina que promove esvaziamento gástrico e motilidade antro-pilórica - 10 mg, via oral, 30 minutos antes das principais refeições

Bromoprida (Plamet) - 10 mg, via oral, 30 minutos antes das principais refeições

Agonistas da 5 hidroxi-triptamina para saciedade precoce (indutores do relaxamento do estômago proximal, com possível redução dos sintomas de plenitude em resposta à distensão gástrica) - para terapêutica de segunda linha:

Cloridrato de buspirona (Buspar/Buspanil) - 5 e 10 mg, via oral cada 8 horas (iniciar com 15 mg/dia e aumentar gradualmente a cada 3 dias, até 30 mg/dia).

Sumatriptan (Sumax) - 50 e 100 mg (dose máxima diária de 300 mg, com intervalo mínimo de 2 horas. Contra-indicado em hipertensão arterial não controlada, angina e infarto agudo do miocárdio.
 - **Opções de drogas inibidoras de secreção ácida para dispepsia tipo úlcera:**

Antagonista H2: cloridrato de ranitidina - 300 mg, via oral, à noite.

Inibidores de bomba de próton (IBP): omeprazol (20 mg) ou pantoprazol (40 mg) ou lansoprazol (30 mg) ou rabeprazol (20 mg) ou esomeprazol (40 mg), via oral, à noite.
- Adroga de escolha e a dose devem ser individualizadas, podendo ser utilizadas em cursos intermitentes durante 2 a 4 semanas. Embora os antagonistas H2 permaneçam como terapia anti-secretória primária de escolha, para muitos médicos clínicos, uma revisão de estudos aleatórios, controlados, realizado pela Cochrane, demonstrou a superioridade da terapia com IBP sobre a terapia antagonistas H2, com alívio dos sintomas em 40% a 70% dos

casos¹⁸. Entre os 5 IBP avaliados nenhum teve, comprovadamente, maior eficácia sobre o outro para o tratamento das dispepsias.

- **Erradicação de Helicobacter Pylori:**

Não há evidências na literatura de que a erradicação seja eficaz. Alguns autores sugerem tratamento para dispépticos refratários a medidas anteriores e com história familiar de câncer gástrico e para aqueles que insistem em ser tratados, devendo esclarecer que se trata de uma terapêutica empírica.

- **Antidepressivos:**

1. **Tricíclicos:**

Amitriptilina (Tryptanol) - 25 mg, via oral/dia, podendo aumentar gradativamente. Contra-indicado em cardiopatias, disritmias, hipertireoidismo, glaucoma de ângulo fechado e retenção urinária; ou Nortriptilina (Pamelor) - 10 a 25 mg, via oral/dia, podendo aumentar gradativamente; ou Imipramina - 10 a 25 mg, via oral/dia, podendo aumentar gradativamente; ou

2. **Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e antidepressivos atípicos:**

Citalopram (Cipramil) - 20 a 40 mg, via oral/dia; ou Sertralina (Zoloft) - 25 a 50 mg, via oral/dia; ou Paroxetina (Aropax) 20 a 40 mg, via oral/dia; ou Venlafexina (Efexor) 75 a 150 mg, via oral/dia.

Duração mínima de 3 a 4 semanas. Havendo melhora da dor, manter por 4 a 12 meses. Poderão ser feitas associações de antidepressivos de diferentes mecanismos de ação; contudo, para os antidepressivos ISRS e os atípicos, não há evidência, em trabalhos bem controlados, de que possuam efeito analgésico.

Em baixas doses, os antidepressivos, especialmente os tricíclicos, parecem moderar a hipersensibilidade visceral e mediar a nocicepção. Jackson e col.¹⁹ conduziram uma meta-análise sobre terapia antidepressiva para distúrbios gastrintestinais e demonstraram um modesto benefício terapêutico associado a estes agentes. Entretanto, estes dados devem ser considerados com cautela, pois os estudos analisados incluíram pacientes com SII, e o método de muitos dos estudos foi inadequado.

- **Psicoterapia**

Terapia comportamental cognitiva, psicoterapia dinâmica e hipnoterapia.

Anexo 4 - Condutas Diagnósticas e Terapêuticas para Disfunções Biliares

1. **Para dor em epigástrico e hipocôndrio direito** *¹⁰

Cintilografia da vesícula e vias biliares com estímulo (CCK-8 na dose de 20 ng.kg⁻¹ por um período acima de 30 minutos), para avaliar o esvaziamento da vesícula biliar e a patência do ducto cístico (disfunção da vesícula biliar) e esvaziamento do colédoco.

Se anormal: (< 40% de ejeção) indica disfunção da vesícula biliar. Se nenhuma causa óbvia para o retardo do esvaziamento é detectada, a colecistectomia está indicada.

Se normal: Exame de microcálculos na bile (por aspiração duodenal após estímulo com colecistoquinina (CCK-8 5 ng.kg⁻¹, por via venosa, após 10 minutos) ou MgSO₄ (50 ml instilado no duodeno) no tempo da EDA para afastar microlitíase ou colangioressonância; ou USG endoscópica para detecção de litíase (depende da experiência do operador). Estes exames não são excludentes. Se normal, prosseguir com:

- CPRE: principalmente se elevação de FA ou/e GGT e episódios frequentes e intensos de dor. Retardo de esvaziamento (> 45 minutos) para o ducto biliar e diâmetro do ducto biliar comum > 12 mm sugere disfunção de Oddi do tipo biliar.
- Manometria do esfíncter de Oddi: indicada para disfunção do tipo II e III. Se evidenciada disfunção, estará indicada esfíncterotomia (alta taxa de pancreatite 5% a 16%).

2. **Para dor epigástrica e hipocôndrio esquerdo ou irradiação para dorso**

Exames de primeira linha normais (incluindo enzimas pancreáticas) e dor epigástrica com irradiação para dorso (tipo pancreática) associada ou não a outros sintomas como náuseas, vômitos, alívio da dor com a anteflexão, sugere disfunção do esfíncter pancreático (disfunção de Oddi tipo pancreática):

- Episódios infreqüentes ou leves: conduta expectante;
- Episódios freqüentes ou intensos, e/ou elevação de enzimas pancreáticas, proceder com a realização de:

CPRE: ducto pancreático dilatado (> 5 mm) e esvaziamento retardado (> 10 minutos) sugerem disfunção de Oddi do tipo pancreático. Neste caso, pode estar indicado esfíncteroplastia transduodenal e septoplastia do ducto pancreático (baixa taxa de pancreatite, mas alta taxa de morbidade - 30%).

Manometria de esfíncter pancreático e biliar se CPRE sem anormalidade estrutural.

Tratamento medicamentoso com bloqueadores dos canais de cálcio pode ser tentado antes do procedimento terapêutico endoscópico ou cirúrgico para disfunção tipo II.

Anexo 5 - Abordagem Diagnóstica e Terapêutica para SII**I) Abordagem Diagnóstica:**

Se o paciente preenche os critérios diagnósticos para SII (Roma II) e apresenta:

- Ia- Características presuntivas para SII: sexo feminino, idade < 45 anos com história de mais de 2 anos e atendimento freqüente no passado por sintomas não digestivos (letargia, sono leve ou não reparador, fibromialgia, dor lombar, freqüência urinária, noctúria, saciedade precoce, e dispaurenia), ausência de sintomas de alarme ou história de câncer colorretal na família, e exame físico normal não necessitará de investigação imediata e o diagnóstico poderá ser confirmado pela observação em consultas posteriores (acompanhamento clínico). Se obstipação com sintomas obstrutivos baixos, solicitar manometria anorretal.
- Ib- Sintomas atípicos ou sinais de alarme (perda de peso, anorexia, sangramento retal, anemia, sintomas noturnos); ou história de curta duração (< 2 anos); ou paciente acima de 45 anos, ou com história familiar de câncer colorretal, está indicada investigação:

Sigmoidoscopia (para afastar retocolite ulcerativa idiopática e tumor) com biópsias (para afastar colite microscópica em pacientes com diarreia) ou colonoscopia (principalmente se história familiar de câncer colorretal ou sinais de alarme ou idade > 45 anos) se presentes.

Sintomas colônicos; e trânsito intestinal para sintomas de delgado (principalmente se associado à anemia e VHS elevado).

Investigação laboratorial com hemograma, VHS, microscopia das fezes (com 3 parasitológicos com Baerman seriados), função tireoidiana, anticorpo antiendomesial (para afastar doença de Wipple), glicemia.

Teste de tolerância à lactose (para pacientes com diarreia e consumo > 280 ml de leite ou equivalente/dia), teste respiratório.

Se os exames descritos forem negativos, iniciar tratamento para SII.

II) Abordagem Terapêutica**Ila - Explicações ao paciente:**

- Sobre a doença e a evolução: benignidade da doença, curso de remissões e exacerbações, idéia da relação corpo-mente, papel do estresse no agravamento ou precipitação do quadro.
- Escutar as preocupações do paciente, respondendo às suas dúvidas
- Recomendações sobre estilo de vida: dieta balanceada com ingestão de fibras adequada, e regular tempo de defecação.

Ilb - Orientação dietética:

- Estabelecer ingestão de fibra habitual;
- Explicar em termos simples como as fibras estimulam o intestino;
- Aumentar ou diminuir a ingestão de fibras para obstipação ou diarreia, respectivamente;
- Identificar excesso de lactose, frutose, sorbitol, cafeína ou álcool naqueles com diarreia;
- Teste de exclusão de lactose, frutose e álcool, se apropriado;
- Reassegurar que alergia alimentar verdadeira é rara, mas a intolerância a alimentos é comum, deixando a restrição dietética para aqueles casos suspeitos de alergia.

Ilc - Terapia psicológica:

- Identificação das desordens psicológicas (desordens do sono e do humor);
- Terapia de relaxamento, principalmente, naqueles cujos sintomas parecem ser relacionados ao estresse;
- Bio-*feedback* (principalmente para desordens de defecação), hipnoterapia (excluído aqueles com desordens psiquiátricas), terapia comportamental cognitiva, e psicoterapia;
- Referência ao psiquiatra para portadores de distúrbios psiquiátricos.

IId - Tratamento farmacológico

Os tratamentos atuais são de valor limitado.

Identificar a principal queixa:

Para dor abdominal

Drogas com ações antipasmódica e/ou agonista de receptores 5-HT:

- Cloridrato de mebeverina (Duspatalin)²⁰⁻²³: efeito antiespasmódico bloqueador direto dos canais de sódio; reduz de forma indireta o efluxo de potássio (evita hipotonia reflexa) sem bloqueio dos receptores muscarínicos (sem os efeitos dos anticolinérgicos). Uso: 200 mg, via oral, a cada 12 horas por 6 a 12 semanas. Pode ser utilizada nas formas diarreicas e obstipativas.
- Maleato de tegaserode (Zelmac)^{24,25}: agonista parcial e seletivo dos receptores 5-HT₄ localizados nas terminações nervosas dos neurônios do peptídeo, relacionado ao gene de calcitonina (CGRP), os quais enviam estímulos sensoriais aos interneurônios acoplados aos neurônios motores. O efeito agonista do tegaserode estimula o peristaltismo, o esvaziamento gástrico e a motilidade do intestino delgado e aumenta a motilidade do cólon. Inibe contrações abdominais em resposta à distensão colorretal (índice de nocicepção), implicando um efeito antinociceptivo nos nervos aferentes. Uso: 6 mg, via oral, cada 12 horas (antes das refeições) por 4 a 12 semanas. Usada na forma obstipativa.
- Brometo de pinavério (Dicetel 100) - bloqueador seletivo dos canais de cálcio, para casos com diarreia associada: 1 cápsula, via oral, cada 12 horas.
- Trimebutina (Debridat) - antagonista periférico dos opióides com ação sobre receptores intraparietais dos plexos de Auerbach e Meissner: 1 comprimido ou 30 ml, via oral, cada 8 horas. Manutenção com metade da dose.
- Butilscopolamina (sintomático para exacerbações agudas).

Outras drogas em estudo no tratamento da SII^{1,5}:

- Brometo de cinetropio e brometo de otílio (relaxantes da musculatura lisa intestinal);
- Zamifenacina e darifenacina (antagonistas muscarínicos cólon-seletivos);
- MEN 10627 e MEN 11420 (antagonistas da neurocinina 2);
- SR 58611A (agonista do beta 3-adrenorreceptor) capazes de reduzir a atividade contrátil dolorosa do intestino (efeito antiespasmódico) sem afetar outras funções do corpo;
- Agentes anti-obstipantes: RU-0211 (ácido gorduroso bicíclico que age abrindo canais de cloro, aumentando secreção de água intestinal); Polyethyleno glycol (PEG-laxante osmótico); CCK1- Antagonistas de Receptor Central - Loxiglumida (antagonista do receptor CCK1A) que acelera o esvaziamento gástrico e o trânsito colônico, aumentando o número de peristaltismo nos pacientes com obstipação crônica, e reduzindo a percepção visceral; antagonistas de opióides (naloxona);
- Analgésicos viscerais: Asimadolina (agonista dos receptores Kappa-opioides); antagonistas dos receptores da taquicininas; Antagonista do fator de liberação da corticotropina (CRF);
- Alosetron (Lotronex) é um novo agente terapêutico para SSI em mulheres com SSI-diarreia predominante;
- Antidepressivos: como indicado no anexo 3.

Para diarreia

- Loperamida - doses de 4 a 12 mg/dia (1ª escolha) - regularmente ou profilaticamente;
- Codeína - doses de 15 a 30 mg (uma a três vezes ao dia) - 2ª opção;
- Colestiramina - pequeno número de pacientes respondem

Para obstipação

- Aumento de fibra na dieta, principalmente o farelo de trigo, 10 a 30g/dia. Se sintomas intensos, suplementar com fibras medicamentosas tais como psyllium (metamucil), *plantago* e *ispagula husk* (*agiofibra*). Para fase de exacerbação, adicionar sene (só na fase aguda);
- Se distensão, reduzir a ingestão de fibra, lactose e frutose.

Anexo 6 - Dor Abdominal Funcional - Tratamento

Para o desenvolvimento de um plano de tratamento, é necessário estabelecer uma boa relação médico-paciente e focar o papel do paciente como participante ativo do processo terapêutico. Para isso é importante:

- O reconhecimento da dor pelo paciente;
- Esclarecer ao paciente o seu problema e a benignidade do quadro;
- Estabelecer metas razoáveis de tratamento;
- Ajudar o paciente a se responsabilizar por parte de sua terapêutica (diário de sintomas);
- Basear a conduta na intensidade, natureza dos sintomas e grau de incapacidade;
- Acompanhamento regular-tratamento sintomático poderá ser instituído na primeira consulta e planejada reavaliação com 3 a 6 semanas (diagnóstico conservador);
- É adequado utilizar um diário de sintomas para registrar mudanças de padrão dos sintomas e fatores estressantes e ambientais envolvidos.

O tratamento farmacológico na dor abdominal crônica tem sido desapontador. Drogas como antiespasmódicos, supressores ácido-pépticos e pro-cinéticos não são frequentemente úteis. Recentemente, entretanto, novas drogas com efeitos antiespasmódicos e antinociceptivos têm sido instituídas no arsenal terapêutico da dor abdominal inespecífica, tais como a mebeverina e o tegaserode, utilizadas na síndrome do intestino irritável^{20,21,24,25}. Contudo, faz-se necessária uma abordagem multidisciplinar do paciente:

- 1) Antidepressivos - para reduzir a hipersensibilidade visceral;
- 2) Antiespasmódico bloqueador direto dos canais de sódio e agonista parcial seletivo do 5-HT₄;
- 3) Ansiolíticos - com limitação da duração de uso;
- 4) Analgésicos de ação central - opióide - para dor intensa e incapacitante;
- 5) Psicoterapia:
 - Indicado principalmente para pacientes com história de abuso físico ou sexual, ou outro trauma ambiental;
 - Reduz a queixa de dor, melhora o bem-estar e reduz a utilização do sistema de saúde.
- 6) Acupuntura²⁶⁻²⁸
 - a) **Pontos principais:** VC12, E36 e IG4. Agulhar primeiro E36 e IG4, e depois o VC12 com estimulação moderada. Reter as agulhas por 10 a 20 minutos. Adicionar moxa nesses pontos em caso de dor por deficiência e frio.
 - b) **Pontos complementares:**
 - Dor supra-umbilical: E21, PC6, BP4, VC10;
 - Dor infra-umbilical: VC4, VC3, BP6, B25, E29;
 - Dor peri-umbilical: E25, VC6, R5;
 - Dor no abdômen lateral: VB34;
 - Dor abdominal devido ao acúmulo de frio: VC8 (moxa indireta com sal ou bastão de moxa);
 - Dor abdominal devido à retenção de alimento: Lineiting (extra);

Visceral Hyperalgesia and Chronic Abdominal Pain - Diagnostic and Therapeutic Approach

Durval Campos Kraychete TSA, M.D.; Ana Cristina Guimarães, M.D.

INTRODUCTION

Chronic abdominal pain is one of the most frequent reasons for general and gastroenterological medical consultation, with an annual incidence of 15:1000 people. The treatment of

Revista Brasileira de Anestesiologia
Vol. 53, Nº 6, Novembro - Dezembro, 2003

those patients requires specific diagnostic criteria according to Rome II consensus, associated to multidimensional actions on the individual (organic-neurochemical, psychic and socio-cultural) and multidisciplinary teams.

Rome II consensus adopts the following considerations to diagnose chronic nonspecific or atypical abdominal pain:

- Pain episodes for more than 3 to 6 months, not necessarily consecutive in the year;
- Absence of identifiable biochemical or structural changes (when incompatible with peptic, metabolic, ischemic or inflammatory intestinal disease, biliary or pancreatic disease);
- Pain etiology is not identified by endoscopic, imaging or lab tests and patient is frequently diagnosed as having functional gastrointestinal disease (44% of gastroenterological visits).

Functional gastrointestinal disorders more commonly associated to chronic abdominal pain are IBS (irritable bowel syndrome), AFT (abdominal functional tympany) and FAPS (functional abdominal painful syndrome). These disorders have some pathophysiological characteristics, including impaired motility and visceral hypersensitivity with bio-psycho-social repercussions, such as physical and psychical incapacity, absenteeism and poor quality of life.

PATHOPHYSIOLOGY

Painful abdominal syndromes may be caused by abdominal viscerae (non-referred abdominal pain), or thoracic viscerae (referred pain) dysfunction, spinal cord or last six thoracic nerves disease (neuropathic pain), and muscle, fascia and other somatic structures injury or disease.

Visceral pain is caused by internal hollow organs and solid viscerae changes, such as stomach, kidney, bladder, gall-bladder, liver capsule and intestines, among others. Major factors stimulating visceral nociceptive fibers are:

- "Stretching" or "tension" in hollow viscerae muscle walls and solid viscerae capsules. Intestinal motor abnormalities generating exaggerated intraluminal pressures are the most common causes of visceral pain;
- Inflammatory process of infectious or chemical origin (colitis, pancreatitis, among others);
- Ischemia;
- Neoplasias.

Visceral pain has five major characteristics¹:

1. It is not evoked by all viscerae (solid organs, such as liver, kidneys, pulmonary parenchyma, are not pain-sensitive). Some viscerae have sensory receptors deficiency or the functional properties of their receptors do not evoke conscious perception or are not truly sensory receptors.

2. It is not always associated to visceral injury. A low threshold stimulation may activate visceral sensory afferents, such as intraluminal gaseous pressure;
3. It is diffuse and poorly located due to visceral nociceptive pathways organization in the CNS, which ascend together with pathways of somatic origin;
4. It is referred in other sites, probably related to the convergence of nervous visceral and somatic fibers when connecting to spinal cord dorsal horn;
5. It is followed by autonomic and motor reflexes acting as pain transmission maintaining and facilitating systems.

Visceral Pain Transmission

Sensory impulse of the upper 2/3 of the esophagus is transmitted by vagal A-delta and C fibers, and of the lower 1/3 by sympathetic fibers going from T5 to T8. Stomach, and large and small intestine until the splenic angle, are supplied by sympathetic fibers from T6 to L2. Fibers innervating descending colon and rectum cross the pelvic nerve and ventrally and dorsally enter spinal cord associated to S2-S4 roots.

Mechanical receptors in the smooth muscles of all hollow viscerae are A-delta and C, and respond to mild mechanical stimulations, peritoneal tension and smooth muscle contraction and distention.

GI tract has chemical and mechanical receptors of slow and fast adaptation which are classified in two groups: high threshold receptors for mild mechanical stimulations, and low threshold receptors for mechanical stimulations which respond to aggressive and non-aggressive stimulations. The first group is found in the esophagus, biliary system, small intestine and colon, and the second in the esophagus and colon only. Stimulation intensity and nervous activity relationship is only evoked after noxious stimulation.

Visceral stimulations, such as hypoxia and tissue inflammation, result in sensitization of high threshold receptors and silent nociceptors previously non-responsive and which make up 40% to 45% of colon afferent visceral innervation. These nociceptors contribute for the translation of chronic visceral pain signals, changes in prolonged spinal reflexes and abnormal internal organs autonomic regulation. The sensitization of such receptors persists even after cessation of nociceptive stimulations, translated in motor and sensory function changes (visceral hyperalgesia). So, physiological stimulations, such as eating and drinking, are inadequately translated and amplified causing an exaggerated peripheral discharge which is interpreted by the CNS as painful. This suggests that activated silent nociceptors may favor visceral hyperalgesia triggering and maintenance by central and peripheral mechanisms. In addition, visceral damage and inflammation affect normal motility and secretion physiology, producing dramatic changes in the environment around nociceptive nervous terminations. This way, there might be excitation of nociceptors distant from the initial aggression site²⁻⁴.

VISCERAL HYPERALGESIA MECHANISMS - PERIPHERAL AND CENTRAL MECHANISMS

Peripheral Sensitization of Intestinal Afferent Neurons

There are many peripheral mediators (bradykinin, cytokines, prostaglandins, serotonin, ATP, H⁺ protons) which directly act on GI nociceptive receptors triggering painful transmission. They may activate local immunocytes or other cells, such as mast cells and sympathetic varicosities, which release interleukins and adrenergic substances, thus perpetuating and helping neuronal excitability. So, in peripheral sensitization there is a decrease in stimulation intensity needed to trigger neuronal depolarization and increase in number or amplitude of neuronal discharge in response to certain chemical or mechanical stimulations^{3,4}.

Neurokinins (nervous growth factor - NGF) are present in intestinal tissue and mast cells and are released during mast cells degranulation. They are involved in neuronal plasticity and may change nociceptors distribution and sensitivity threshold for mechanical and chemical stimulations. Because intestinal fibers have many "silent neurokinin receptors", these substances play an important role in the transmission of nociceptive messages to the intestine.

Serotonin is the only mediator which seems to be highly selective for visceral nociception. It is released in the intestine by enterochromafin cells, platelets and mast cells degranulation and, subsequently, acts on visceral afferents through specific receptors also expressed in the CNS (limbic structures, brainstem and spinal cord).

The gene-related peptide - calcitonin (CGRP) - is present in most splanchnic afferents and, when peripherally released, may change sensory discharge causing blood flow changes, smooth muscle contractions, immune reactions and mast cells degranulation^{1,3,4}.

Peripheral sensitization may also be mediated by tetrodotoxin-resistant (TTX) sodium channels. These channels are present in colon nociceptive afferents and increase in density after the application of inflammatory mediators in vitro.

Central Sensitization

Central sensitization is the result of sustained activity in the primary afferent fiber after peripheral sensitization, favoring excitatory neurotransmitters release. These increase synaptic transmission efficacy between primary afferent and dorsal horn neurons, thus involving specific pre and post-synaptic receptors. Although central visceral sensitization mechanism is still not totally understood, it is believed that some mediators, such as P substance, CGRP, aspartate, glutamate, neurokinins, somatostatins and VIP are involved in the development and maintenance of inflammation-induced central sensitization. The action of those neuromediators on spe-

cific ionotropic (AMPA, cainate) and metabotropic (NMDA) receptors activates second messengers (cAMP, PKC, phosphatidylinositol, phospholipase C) for the opening of sodium channels and the entrance of these substances in cell membranes. There is then the production of other mediators (nitric oxide and arachidonic acid metabolites) and the formation of oncogenes (c-fos, fos B, C jun, B and D jun), which possibly change action potential transmission and ultra-structure of nerves and their synapses, medullary sensitization and the wind up phenomenon (increase in response duration of some neurons).

It is also believed that connections between spinal and supraspinal structures, the so-called supraspinal projections, are involved in the central sensitization process for visceral hyperalgesia. These projections are related to autonomic and motor reflexes following visceral pain, such as nausea and increased abdominal wall muscle tension¹ and may also explain the diffuse and poorly located character of referred abdominal pain. Ascending ways involved in aggressive visceral stimulation transmission include spinothalamic, spinohypothalamic, spinosolitaire, spinoreticular and spinoparabrachial tracts. Several studies have shown that patients with GI function disorders and visceral hyperalgesia (duodenum and colon) have changes in medullary rostro-ventral nucleus (RVN) of the brainstem. This nucleus projects downward inhibitory and excitatory fibers of visceral nociceptive afferent simulation. The balance between these inhibitory or excitatory influences would determine the amount of visceral pain information reaching supraspinal centers.

There is also the possibility of Irritable Bowel Syndrome (IBS) patients not activating pain modulator mesencephalic and thalamic regions after repeated aggressive sigmoid stimulation. These patients have decreased activation of cortical areas integrating affective, autonomic and anti-nociceptive responses to aggressive stimulation and, preferably, trigger cerebral areas involved in negative emotional responses, confirmed by brain CT scan with positrons emission⁵.

Neurobiological Aspects of Stress and Gastrointestinal Disorders⁶

When submitted to repeated aggressive situations, the body may change its ability to maintain homeostatic mechanisms. These aggressive situations, called stressors, are classified in two types: systemic stressors (cytokines) and psychological stressors (physical or sexual abuse, participation in combats, history of accidents or rape, absence of mother-child interaction, financial or beloved losses).

Responses to several stressors include: autonomic, hypothalamus-hypophysis, pain modulation and ascending aminergic pathways. Corticotropin (CHR) is the most important chemical mediator of central response to stress, with receptors located in paraventricular nucleus (PVN) effector neurons, *amigdala* and *locus ceruleus*. CRH secretion is un-

der positive feedback regulation by central noradrenergic ways and vice-versa. Stress activates and modifies central system responses in an individualized manner, related to individual's genetic and psychosocial history and to the presence of associated diseases.

Autonomic Response

In PVN, autonomic cells project visceromotor fibers separated from each other and strengthening the idea that they are not activated in a standardized manner. Some pathways regulate mucus production by intestinal goblet cells, water absorption, mucosal patency, mast cells degranulation and peptide release by enterochromaffin cells. In addition, sympathetic pathways have direct immunomodulatory function, innervate lymphoid organ vessels and parenchyma, including intestines. On the other hand, they may lead to gatro-vagal inhibition or parasympathetic sacral pathways activation. So, one may conclude that there is an interface among intestinal lumen, neuroendocrine pathways, immune system and neurovegetative nervous system.

Hypothalamus-Hypophysis Response

This response is characterized by adrenergic system activation and cortisol release. These substances have a regulatory action on hippocampus and pre-frontal medial cortex, with downregulation of corticoid receptors. There might be, however, neuraxial hyperactivity with hypercortisolism (depression, panic disorder, nervous anorexia and sexual abuse) or hypocortisolism (post-trauma stress, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and IBS diarrhea).

Pain Modulation Response

Recent evidences suggest that stress induces somatic hypoalgesia (through inhibitory descending pathways) and visceral hyperalgesia. This may be a consequence of the unbalance between central excitatory and inhibitory pathways, or of the indirect action, via autonomous nervous system, stimulating the release of intestinal cell wall substances (mast cells or chromapphin cells) which sensitize afferent visceral terminals.

Modulation Response of Emotional and Motor Systems by Monoaminergic Pathways

Noradrenergic, serotonergic and cholinergic projection neurons to the pre-frontal cortex and sub-cortical areas (including paraventricular nucleus, amigdala, hippocampus and solitaire tract nucleus) play an important role in emotional and motor system modulation. For example, noradrenergic modulation of solitaire tract nucleus vagal synaptic transmission may be involved in controlling vago-vagal and duode-

num-gastric reflexes, gastric accommodation and lower esophageal sphincter relaxation. Hyperactivation of this system during repeated stress is associated to downregulation of α_2 and serotonergic (5-HT_{1A}) receptors and to increase in norepinephrine and serotonin release. On the other hand, this downregulates β and α_1 -adrenergic receptors. So, initial neuroplastic changes increase pre-synaptic norepinephrine release and decrease neuronal post-synaptic action. This way, stress may change central neuronal network effectiveness being responsible for several poorly adapted responses.

Major stress-related GI diseases are:

1. Delayed gastric emptying;
2. Increased distal colon motility;
3. Increased intestinal flow;
4. Upregulation of CRF-containing *locus ceruleus* neurons;
5. Decreased antrum motor activity;
6. Post-prandial duodenal distension;
7. Changes in cardia tone and mucosal blood flow;
8. Decreased systemic cortisol;
9. Decreased cortisol release response to aggressive stimulation;
10. Increased intestinal patency and enterochromaffin cells hyperplasia;
11. Visceral hyperalgesia and somatic hypoalgesia;
12. Decreased perigenual and medial pre-frontal cortex activity;
13. Lymphocytes sensitization.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

Chronic abdominal pain patients approach requires the understanding and use of some diagnostic tools and methods described below⁷:

1. Rome criteria (diagnostic classification criteria established by the multinational committee for functional gastrointestinal disorders);
2. Identification of sub-groups of symptoms;
3. Other relevant clinical factors;
4. Physical evaluation findings;
5. Contribution of psychical and social factors;
6. Early symptomatic treatment;
7. Symptoms monitoring and medical follow-up (3 to 6 weeks);
8. Level of physician and patients' satisfaction and compliance with treatment;
9. Referral to a multidisciplinary team.

There is still no well-established protocol for diagnostic strategies and therapeutic approaches in chronic abdominal

pain patients. After an extensive literature review on this morbidity, the following stages could be adopted to clinically manage these patients:

Stage 1

Patients' history, focusing on^{7,8}:

- 1) Age bracket;
- 2) Gender;
- 3) Pain (specify): a) site; b) onset; c) irradiation; d) intensity; e) periodicity; f) duration; g) whether patient is awakened by pain; h) triggering factors for improvement or worsening (cough, sneezing, food ingestion (type), alcohol ingestion, flatus or feces excretion, urine, movements, physical effort, abdominal trauma, abdominal scars); i) change in pain pattern or associated symptoms (obstipation, diarrhea).
- 4) Drugs used (angiotensin inhibitors, beta-blockers, antibiotics, chemotherapy agents, proton pump inhibitors or NSAIDs may cause abdominal pain and diarrhea);
- 5) Menstrual cycle period;
- 6) History of sexually transmitted disease;
- 7) Associated signs and symptoms: a) **Systemic**: significant weight loss (more than 10 kg in 6 months), fever, anemia, syncope, adenomegalies and abdominal masses; b) **Digestive**: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal distension, belching, heartburn, early satiation, postprandial overloading, anorexia, cholestase signs and symptoms (jaundice, choloria, acholia and pruritus), abdominal mass, digestive hemorrhage (hematemesis, melena, enterorrhagia, hematochezia), hepatosplenomegaly; c) **Extra-digestive**: arthritis/arthralgia, similar pleural pain, micturion urgency, night micturition, dyspareunia, dysmenorrhea, low back pain, dorsalgia, limb weakness, migraine; d) **Stress**: palpitation, insomnia, easy fatigue, increased or decreased appetite.
- 8) Family abdominal pain history suggesting acute intermittent porphyria, familial Mediterranean fever;
- 9) Family digestive tract cancer history;
- 10) Psycho-social history aiming at determining which psychological, cultural, philosophic or social aspects are being affected by pain and co-morbidity, and/or contributing for its onset and maintenance; planning of a possible psychological reference or treatment. For such, the following questions may be asked: a) Is the pain acute or chronic? Could it be a guideline to infer whether the cause is organic or functional and to treatment response? b) Is there previous history of pain or other symptoms? Intestinal symptoms or others, such as long-lasting migraine or dysmenorrhea alert us for the possibility of functional disease; c) Is pain associated to physiological intestinal changes? Pain associated to intestinal function changes responds to specific treatment, while constant pain not associated to GI changes (chronic functional abdominal pain) are CNS-modulated and do not respond to intestinal action

drugs; d) What does the patient know about the disease? Evaluate his/hers belief system. The role of the disease on their lives; e) Does the patient accept that stress may contribute to the disease? f) How is family involvement?; g) How does the disease affect daily functions? Pleasures? Relationships?; h) What is the reason for medical visit or reference?; i) Is there an established psychiatric diagnosis?; j) Is there a history of psycho-social trauma?; k) Which are patient's psycho-social resources?

Stage 2

Thorough physical evaluation, including rectal and vaginal touch, and search for triggering points.

If the first stage reveals well-defined disease(s) signs and symptoms, the investigation proceeds with specific diagnostic propedeutics for that disease. If there is no evidence compatible with a specific disease, a diagnostic screen should be performed, consisting of:

First Line Exams

- 1) Lab tests: Total blood count, ESR (erythrocyte sedimentation rate), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), GGT (gama glutamiltransferase), FA (acid phosphatase), bilirubin, alpha-amylase, lipase, urinary porphyrins search (urinary porphobilinogen), glycemia, urea, hemoglobin electrophoresis, free T4 and ultra-sensitive TSH, serum calcium and phosphorous, parasitological feces test with Baerman (3 samples), urine summary, ANA(anti-nuclear antibody) (especially in women with history of arthralgia and/or alopecia), Widal reaction (if with recent diarrhea), anti-endomesial antibody (to rule out Wipplie's disease in patients with diarrhea), lactose tolerance test (for patients with diarrhea) ⁷⁻¹⁰.
- 2) Imaging or endoscopic exams (proposed as a function of patient's clinic and age):
 - Chest and thoracic spine X-rays (for upper abdominal pain), orthostatic abdomen X-rays (if colic or diffuse pain, or associated to vomiting and/or diarrhea and/or obstipation) and lumbar spine X-rays (if associated to lumbar pain);
 - Total abdominal ultrasound: for hypochondrial or epigastric pain, with or without irradiation, to rule out bilio-pancreatic diseases; for mesogastric or ill-defined diffuse pain, without associated digestive symptoms, to rule out aneurysms or tumors, for pelvic pain to rule out gynecological or urological affections (pelvic ultrasound). If gaseous interposition prevents pancreas or kidneys and urinary pathways visualization or of any other viscera, request abdominal CT scan (upper, renal, pelvic or total, respectively);
 - Kidneys and urinary pathways ultrasound: for flank or lumbar pain;

- HDE (high digestive endoscopy): for epigastric pain or discomfort (not including hypochondria);
- Colonoscopy with multiple biopsies (to rule out microscopic colitis in patients with diarrhea), especially terminal ileum: for iliac fossa pain or diffuse pain associated to intestinal flow changes in patients aged > 45 years and/or alarm signs and/or family history of colorectal cancer or familial polyposis and/or changes in pain patterns or intestinal flow patterns and/or severe or disabling symptoms and/or recent history (< 2 years). For patients not fitting these criteria but with symptoms compatible with functional disorders (Attachments 2 and 5) ^{11,12}.

If above described exams evidence changes, act according to specific protocols for detected diseases.

Proceed to the third stage, consisting of second line exams and/or symptoms reclassification, if first line exams are normal. Intestinal functional disorder diagnosis is made by association of assumption (clinical) elements and objective negative elements (biological, morphological and functional) ¹³.

Stage 3

Second Line Exams

- 1) For upper abdominal pain:
 - Pain or discomfort in epigastrium only: Rome II criteria for dyspepsia classification, diagnosis and treatment (Attachments 1, 2 and 3, respectively) ¹⁴;
 - Upper abdominal pain (epigastrium and hypochondria): investigate gallbladder or Oddi's sphincter (OS) dysfunction (Attachments 2 and 4) ¹⁵;
 - If previous evaluation is negative for bilio-pancreatic dysfunctions and pain is epigastric and recurrent in young women, consider upper mesenteric and celiac branch compression syndrome.
- 2) For mesogastric pain:

Elderly patients, especially with diabetes, atherosclerotic disease and pain, suspect of chronic intestinal ischemia. In this case, pain is primarily characterized as colic, starting 15 to 30 minutes after meals and is primarily located in the mesogastrium. The approach is to request abdominal gastric ultrasound with Doppler to evaluate mesenteric and celiac vessels. If suspicion persists, perform mesenteric and celiac angio-resonance or angio-tomography, or in case of strong suspicion in the absence of diagnostic confirmation, indicate arteriography.

If previous exams evidence changes, continue according to specific protocols for each disease.

If previous evaluation is normal, follow functional gastrointestinal disorders protocol (Rome II) (Attachments 1 to 4).
- 3) For abdominal pain with intestinal disorders:

Pelvic, or diffuse, or periumbilical pain with intestinal di-

sorders: (Rome II classification for IBS) (Attachment 5) and functional abdominal pain (Attachment 6) ¹¹.

4) For lower or dorsal abdominal pain:

- Pelvic pain (iliac fossae and hypogastrum), without gastrointestinal changes: follow pelvic pain protocol;
- Flank, suprapubic or lumbar pain or in dermatomes T₁₀-L₁: abdominal CT scan to rule out uro-gynecological problems.

If CT scan is normal, perform excretion urography (or urinary tract scintigraphy for patients allergic to contrasts).

If abdominal CT scan, excretion urography or scintigraphy are normal, perform urodynamic study. If normal and TP (triggering points) are detected in abdominal muscles, perform anesthetic infiltration test in points. For more localized dorsal pain, especially if associated to radicular and hyperalgesia symptoms in paravertebral points: request CT or preferably MRI of the spine, according to predominant pain site ¹⁶.

If above described exams are normal, follow Rome II diagnostic criteria and classify dysfunctions to establish therapeutic approach (Attachments 2 and 6).

Note: Laparoscopy is indicated in cases of severe or disabling pain without defined diagnosis, or when pain is associated to physical evaluation findings or lab or imaging abnormalities. Laparoscopic evidences:

- 53% of findings (in patients with chronic abdominal pain);
- 39% of findings which have changed approaches and treatment;
- "Fibrous adhesion" in general is a nonspecific finding without pathological meaning for the isolated condition of chronic abdominal pain.

Stage 4

When every investigation was negative for structural and/or biochemical changes, identify subgroups of functional gastrointestinal disorders, according to predominant symptoms: ulcer-type dyspepsia, dysmotility-type dyspepsia and non-specific dyspepsia; IBS with predominance of diarrhea or obstipation.

Define adequate diagnostic and therapeutic approach according to the subgroup (Attachments 2,3 and 5).

Attachment 1 - Gastrointestinal and Functional Disorders - Rome II Criteria ^{11,17}

A - Esophageal Disorders

- A1 - Globus
- A2 - Rumination Syndrome
- A3 - Functional Chest pain of potential esophageal origin
- A4 - Functional retrosternal burning
- A5 - Functional dysphagia
- A6 - Nonspecific functional esophageal disorder

B - Gastroduodenal Disorders

- B1 - Functional dyspepsia
 - B1a - Ulcer-type dyspepsia
 - B1b - Dysmotility-type dyspepsia
 - B1c - Nonspecific dyspepsia
- B2 - Aerophagia
- B3 - Functional vomiting

C - Intestinal Functional Disorders

- C1 - Irritable bowel syndrome
- C2 - Functional abdominal distension
- C3 - Functional obstipation
- C4 - Functional diarrhea
- C5 - Nonspecific intestinal functional disorders

D - Functional Abdominal Pain

- D1 - Functional painful abdominal syndrome
- D2 - Nonspecific functional abdominal pain

E - Biliary Disorders

- E1 - Gallbladder dysfunction
- E2 - Oddi's sphincter (OS) dysfunction
 - E2a - Biliary-type OS dysfunction
 - E2b - Pancreatic-type OS dysfunction

F - Anorectal Disorders

- F1 - Functional fecal incontinence
- F2 - Functional anorectal pain
 - F2a - Anus elevator syndrome
 - F2b - Transient proctalgia

G - Functional Pediatric Disorders

- G1 - Vomiting
 - G1a - Infancy regurgitation
 - G1b - Infant rumination syndrome
 - G1c - Cyclic vomiting syndrome
 - G2 - Abdominal pain
 - G2a - Functional dyspepsia
 - G2b - Irritable bowel syndrome
 - G2c - Functional abdominal pain
 - G2d - Abdominal migraine
 - G2e - Aerophagia
 - G3 - Functional diarrhea
 - G4 - Defecation disorders
 - G4a - Infantile dyschezia
 - G4b - Functional obstipation
 - G4c - Functional fecal retention
 - G4d - Fecal incontinence
-

Attachment 2 - Rome II Diagnostic Criteria ¹⁴

B1 - Functional Dyspepsia

Patients with symptoms for at least 12 weeks, not necessarily consecutive, in the last 12 months:

- 1) Persistent or recurrent dyspepsia (epigastric pain or discomfort);
- 2) Absence of organic diseases (even after HDE-high digestive endoscopy);
- 3) Absence of irritable bowel syndrome (dyspeptic symptoms do not improve with evacuation or are associated to possible changes in evacuation patterns and/or frequency);

• HDE indication criteria:

Epigastric pain or discomfort (not including hypochondria) in patients aged \geq 45 years, and/or presence of alarm signals (anemia, anorexia, weight loss, jaundice, bleeding, abdominal mass), and/or change in pain pattern, and/or moderate to severe symptoms. If above 45 years of age and mild symptoms and/or absence of alarm signals, a therapeutic test may be started according to dyspepsia classification and proceed to EDA only in case of failure, or investigate early (in spite of cost-benefit ratio).

B1a - Ulcer-type functional dyspepsia

Predominant symptom: epigastric pain.

B1b - Dismotility-type dyspepsia

Predominant symptom: painless epigastric discomfort. This sensation may be characterized by or associated to early satiation, post-prandial epigastric weight sensation, nausea, vomiting, gastric replenishment or distension.

B1c - Nonspecific functional dyspepsia

None of the above symptoms.

C - Intestinal Functional Disorders

These are gastrointestinal functional disorders with medium or low GI tract symptoms:

C1 - Irritable Bowel Syndrome (IBS)

At least 12 weeks (not necessarily consecutive) of abdominal pain in the last 12 months, with at least 2 of the below described characteristics:

- 1) Relief with defecation; and/or
- 2) Onset associated to change in feces frequency; and/or
- 3) Onset associated to change in feces shape or appearance.

Support symptoms which cumulatively help IBS diagnosis and subclassification:

- 1) Abnormal feces frequency characterized by at least 3 dejections/week;
- 2) Abnormal feces frequency characterized by more than 3 dejections/day;
- 3) Hard feces or in scybalum;
- 4) Viscous or liquid feces;
- 5) Effort during defecation;
- 6) Urgency (hurry to defecate);
- 7) Fecal plenitude sensation;
- 8) Mucus passage during defecation;
- 9) Pain or abdominal distension.

Predominant Diarrhea

1 or more of 2, 4 or 6 and none of 1, 3 or 5.

Predominant Obstipation

1 or more of 1, 3 or 5 and none of 2, 4 or 6.

C2 - Functional Abdominal distension

At least 12 weeks (not necessarily consecutive) in the last 12 months of:

- 1) Abdominal overfilling sensation, felt or visible distension.
- 2) Insufficient criteria for diagnosis of functional dyspepsia, IBS, or other functional disorders.

C3 - Functional obstipation

At least 12 weeks (not necessarily consecutive) in the last 12 months of 2 or more of the following items in more than $\frac{1}{4}$ of defecations:

- 1) Effort;
- 2) Hard feces or in scybalum;
- 3) Incomplete evacuation sensation;
- 4) Anorectal obstruction sensation;
- 5) Manual maneuvers to help defecation; and/or
- 6) Less than 6 defecations/week.

There are no episodes of diarrheic feces elimination in functional obstipation, nor sufficient criteria to be considered irritable bowel syndrome.

C4 - Functional diarrhea

At least 12 weeks (not necessarily consecutive) for the last 12 months of

- 1) Viscous or liquid feces;
- 2) Present in $>$ $\frac{3}{4}$ of time; and
- 3) Absence of abdominal pain.

C5 - Nonspecific functional intestinal disorders

Functional intestinal symptoms not fitting previously defined categories criteria.

D - Functional abdominal pain

Continuous or almost continuous pain, or frequently recurrent pain, located in the abdomen, but poorly related to intestinal function.

D1 - Functional abdominal painful syndrome (FAPS)

At least 6 months of:

- 1) Continuous or almost continuous abdominal pain; and
- 2) Absence or occasional relationship of pain with physiological events (e.g.: eating, defecating); and
- 3) Some loss of daily capacity; and
- 4) Pain is not pretended but rather overdimensioned; and
- 5) Insufficient criteria for other gastrointestinal disorders which might explain abdominal pain.

Pain is in general described in emotional terms, involves large anatomical areas and is associated to other painful symptoms.

C4 - Functional Diarrhea

At least 12 weeks (not necessarily consecutive) in the last 12 months of:

- 1) Viscous or liquid feces;
- 2) Present $\frac{3}{4}$ of the time; and
- 3) Absence of abdominal pain.

C5 - Nonspecific Functional Intestinal Disorders

Functional intestinal symptoms not fitting previously defined categories criteria.

D - Functional Abdominal Pain

Constant or almost constant, or often recurrent abdominal pain, but poorly related to intestinal function.

D1 - Functional Abdominal Painful Syndrome (FAPS)

At least 6 months of:

- 1) Constant or almost constant abdominal pain;
- 2) None or just occasional relation of pain with physiological events (e.g.: eating, defecating); and
- 3) Some daily capacity loss; and
- 4) Pain is not pretended but rather overdimensioned; and
- 5) Insufficient criteria for other gastrointestinal disorders able to explain abdominal pain.

Pain is often described in emotional terms, involves large anatomic areas and is associated to other painful symptoms.

D2 - Nonspecific Functional Abdominal Pain

Pain not fitting FAPS criteria.

E - Biliary Disorders

E1 - Gallbladder Dysfunction

Constant and severe pain in epigastrium and upper right quadrant, presenting all of the following criteria:

- 1) Episodes lasting at least 30 minutes;
- 2) Symptoms present in one or more occasions in the last 12 months;
- 3) Constant pain interrupting daily activities or requiring frequent medical visits;
- 4) There is no evidence of structural abnormalities explaining symptoms;
- 5) There is gallbladder dysfunction with delayed emptying.

E2 - Oddi's Sphincter (OS) Dysfunction

May be present in patients with intact biliary tract, however it is more frequent in patients submitted to cholecystectomy.

In addition to pain, it may be associated to one or more of the following criteria:

- Diagnosis is suspected by high serum enzymes (transaminases, FA, direct bilirubin and/or amylase/lipase);
- Recurrent acute pancreatitis.

Other clinical characteristics may be associated to pain: nausea and vomiting, pain irradiating to dorsum and/or right interscapular region (biliary) and/or pain partially relieved by flexing the chest over the abdomen (pancreatic); onset after meals or at emergence.

E2a - Biliary-type OS Dysfunction

Intermittent episodes of biliary-type pain, sometimes followed by transient biliary tract obstruction biochemical changes: transaminases, FA or conjugated bilirubin. According to lab abnormalities, clinical ERCP (endoscopic retrograde coloangiopancreatography) findings, it may be classified in:

- Biliary OS dysfunction type I: pain, increased enzymes documented in 2 or more occasions, identification of contrast leakage, and dilated common biliary duct with diameter equal to or above 12 mm at ERCP.
- Biliary OS dysfunction type II: pain and just 2 or 3 previously mentioned criteria.
- Biliary OS dysfunction type III: just recurrent biliary-type pain without any of the above described criteria.

E2b - Pancreatic-type OS Dysfunction

Pancreatic-type pain but without increased enzymes (amylase or lipase). May be a manifestation of functional abdominal pain syndrome.

Attachment 3 - Management of Dyspepsia ¹⁴

- 1) Relax patients as to the benign nature of symptoms;
 - 2) Review of dietary habits, diet fractioning, reducing or quitting smoking, fatty foods, coffee and alcohol, in addition to foodstuff ill-tolerated by patients;
 - 3) Drug treatment should be symptomatic and individualized, directed to the predominant symptom or the primary disorder. Although without scientific evidence, Rome II Committee suggests:
- **Prokinetic drugs for dysmotility-type dyspepsia:**
 - Domperidone (Motilium) - peripheral dopamine antagonist promoting gastric emptying and antrum-piloric motility - oral 10 mg 30 minutes before major meals;
 - Bromopride (Plamet) - oral 10 mg 30 minutes before major meals;
 - 5-hydroxy-tryptamine agonists for early satiation (proximal stomach relaxation inducers, with possible decrease of plenitude symptoms in response to gastric distention) - for second line therapy;
 - Buspiron Hydrochloride (Buspar/Buspanil) - oral 5 and 10 mg every 8 hours (start with 15 mg/day and gradually increase every 3 days until 30 mg/day);
 - Sumatriptan (Sumax) - 50 and 100 mg (maximum daily dose of 300 mg with minimum interval of 2 hours). Counterindicated for uncontrolled arterial hypertension, angina and acute myocardial infarction.
 - **Acid Secretion Inhibitors for ulcer-type dyspepsia:**
 - H2 antagonists: ranitidine hydrochloride - oral 300 mg at night.
 - Proton pump inhibitors (PPI): oral omeprazol (20 mg) or pantoprazol (40 mg) or lansoprazol (30 mg) or rabeprazol (20 mg) or esomeprazol (40 mg) at night.
- Drug of choice and dose should be individualized and may be used in intermittent courses for 2 to 4 weeks. Although H2 antagonists are still the primary anti-secretory therapy of choice for several clinicians, a review of randomized controlled studies performed by Cochrane has shown the superiority of PPI therapy over H2 antagonists therapy, with symptoms relief in 40% to 70% of cases ¹⁸. Among 5 evaluated PPI, none was proven to be more effective than the other for dyspepsia management.

- **Helicobacter Pylori Eradication:**

There is no evidence in the literature that eradication is effective. Some authors suggest it for dyspepsia patients refractory to previous measures and with family gastric cancer history, and for those insisting in being treated, but it should be explained that this is an empirical therapy.

- **Anti-depressants:**

1. **Tricyclic:**

- Amitriptyline (Tryptanol) - oral 25 mg/day, but may be gradually increased. Counterindicated in cardiopathies, arrhythmias, hyperthyroidism, closed angle glaucoma and urinary retention; or Nortriptyline (Pamelor) - oral 10 to 25 mg/day, but may be gradually increased; or Imipramine - oral 10 to 25 mg/day, but may be gradually increased.

2. **Selective serotonin uptake inhibitors (SSUI) and atypical antidepressants:**

- Citalopram (Cipramil) - oral 20 to 40 mg/day; or Sertraline (Zoloft) - oral 25 to 50 mg/day; or Paroxetine (Aropax) - oral 20 to 40 mg/day; or Venlafexine (Efexor) - oral 75 to 150 mg/day. Minimum period of 3 to 4 weeks. If there is pain improvement, maintain for 4 to 12 months. Antidepressants with different action mechanisms may be associated, but for SSUI and atypical antidepressants there are no evidences from controlled studies that they have analgesic effects.

In low doses, antidepressants, especially tricyclics, seem to moderate visceral hypersensitivity and mediate nociception. Jackson et al. ¹⁹ in a meta-analysis on anti-depressant therapy for GI disorders have shown a modest therapeutic benefit associated to such agents. These data, however, should be carefully considered, because studies have included IBS patients and several study methods were inadequate.

- **Psychotherapy**

Cognitive behavioral therapy, dynamic psychotherapy and hypnotherapy.

Attachment 4 - Biliary Dysfunction Diagnostic and Therapeutic Approaches

1. **For pain in epigastrium and right hypocondrium** ¹⁰

Gallbladder and biliary pathways scintigraphy with stimulation (29 ng.kg⁻¹ CCK-8 for more than 30 minutes), to evaluate gallbladder emptying and cystic duct patency (gallbladder dysfunction) and common biliary duct emptying.

If abnormal: (< 40% ejection), indicates gallbladder dysfunction. Cholecystectomy is indicated when there is no obvious cause for delayed emptying.

If normal: Investigation of biliary micro-stones (by duodenal aspiration after stimulation with cholecystokinin (5 ng.kg⁻¹ venous CCK-8 after 10 minutes) or MgSO₄ (50 ml instilled in the duodenum) at HDE, to rule out microlithiasis or cholangioresonance; or endoscopic gastric ultrasound to detect lithiasis (depends on operator's experience). These are not exclusive exams. If normal, proceed with:

- ERCP: especially if FA and/or GGT are increased and there are frequent and severe pain episodes. Biliary duct emptying delay (> 45 minutes) and common biliary duct diameter > 12mm suggest biliary-type Oddi's dysfunction.
- Oddi's sphincter manometry: indicated for types II and III dysfunction. If dysfunction is detected, sphincterotomy is indicated (high rate of pancreatitis - 5% to 16%).

2. **For epigastric and left hypochondrial pain or dorsal irradiation**

First line routine exams (including pancreatic enzymes) and epigastric pain with dorsal irradiation (pancreatic-type) associated or not to other symptoms such as nausea, vomiting, pain relief with anteflexion, suggests pancreatic sphincter dysfunction (pancreatic-type Oddi's dysfunction).

- Seldom or mild episodes: expectant approach;
- Frequent or severe episodes and/or increased pancreatic enzymes, proceed by: ERCP: dilated pancreatic duct (> 5 mm) and delayed emptying (> 10 minutes) suggest pancreatic-type Oddi's dysfunction. Transduodenal sphincteroplasty and pancreatic duct septoplasty could be indicated (low pancreatitis rate, but high morbidity rate - 30%). Pancreatic and biliary sphincter manometry if ERCP without structural abnormalities. Drug treatment with calcium channel blockers could be attempted before endoscopic or surgical therapy for dysfunction type II.

Attachment 5 - Diagnostic and Therapeutic Approach for IBS**I) Diagnostic Approach**

If patient meets IBS diagnostic criteria (Rome II) and presents with:

- Ia - Presumptive IBS characteristics: female, aged < 45 years with history of more than 2 years of frequent treatment of non digestive symptoms (lethargy, light sleep, urinary frequency, nocturia, early satiation and dyspnea), absence of alarm symptoms or family colorectal cancer history, and normal physical evaluation, will not require immediate investigation and diagnosis may be confirmed by observation in further evaluations (clinical follow-up). If there is obstipation with low obstructive symptoms, as for anorectal manometry.
- Ib - Atypical symptoms or alarm signals (weight loss, anorexia, rectal bleeding, anemia, nocturnal symptoms): or short-duration history (< 2 years): or patient above 45 years of age, or with family colorectal cancer history, investigation is indicated:

Sigmoidoscopy (to rule out idiopathic ulcerative colitis and tumor) with biopsies (to rule out microscopic colitis in patients with diarrhea) or colonoscopy (especially in the presence of family colorectal cancer history or alarm signals or age > 45 years).

Colonic symptoms: and intestinal flow for small intestine symptoms (especially if associated to anemia and increased ESR).

Lab evaluation with total blood count, ESR, feces microscopy (with 3 parasitological exams with serial Baerman), thyroid function, antiendomesial antibody (to rule out Whipple's disease), glicemia.

Lactose tolerance test (for patients with diarrhea and consumption of more than 280 ml milk or equivalent/day), respiratory test.

If above evaluations are negative, start IBS management.

II) Therapeutic Approach**Ila - Explanations to patient:**

- About the disease and evolution: benign character of the disease, remission and exacerbation course, idea of the body-mind relationship, and role of stress in worsening or triggering symptoms.
- Listen to patient's concerns and answer his/her questions.
- Recommendations about life style: balanced diet with adequate fiber ingestion and regulate defecation time.

Ilb - Dietary Orientation

- Establish routine fiber ingestion;
- Explain in simple terms how fibers stimulate intestine;
- Increase or decrease fiber ingestion for obstipation or diarrhea, respectively;
- Identify excess lactose, fructose, sorbitol, caffeine or alcohol in patients with diarrhea;
- Exclusion test for lactose, fructose and alcohol, if adequate;
- Reassure that true food allergy is rare, but food intolerance is common, leaving dietary restriction for cases of suspected allergy.

Ilc - Psychological Therapy

- Identification of psychological disorders (sleep and mood disorders);
- Relaxation therapy, especially in patients whose symptoms seem to be stress-related;
- Biofeedback (especially for defecation disorders), hypnotherapy (excluding those with psychiatric disorders), cognitive behavioral therapy, and psychotherapy;
- Patients with psychiatric disorders should be referred to the psychiatrist.

IId - Pharmacological Treatment

Current approaches are of limited value.

Identify major complaint:

For abdominal pain

Antispasmodic drugs and/or 5-HT receptor agonists:

- Mebeverine hydrochloride (Duspatalin)²⁰⁻²³: direct sodium channel blocker antispasmodic effect; indirectly decreases potassium efflux (prevents reflex hypotonia) without muscarinic receptors blockade (without cholinergic effects). Use: oral 200 mg every 12 hours for 6 to 12 weeks. May be used for diarrhea and obstipation.
- Tegaserode maleate (Zelmac)^{24,25}: partial and selective 5-HT₄ receptors agonist located in nervous terminations of neurons with calcitonin gene related peptide (CGRP), which send sensory stimulations to interneurons coupled to motor neurons. Tegaserode agonist effect stimulates bowel movements, gastric emptying and small intestine motility and increases colon motility. It inhibits abdominal contractions in response to colorectal distension (nociception index), implying an antinociceptive effect on afferent nerves. Use: oral 6 mg every 12 hours (before meals) for 4 to 12 weeks. Used for obstipation.
- Pinaverium bromide (Dicetel 100) - selective calcium channel blocker for cases with associated diarrhea: 1 tablet, oral, every 12 hours.
- Trimebutine (Debridat) - peripheral opioids antagonist with action on intraparietal receptors of Auerbach and Meissner plexus: 1 tablet or 30 ml, orally, every 8 hours. Maintenance with half the dose.
- Butylscopolamine (symptomatic for acute exacerbations).

Other drugs being studied to treat IBS^{1,5}

- Cinetropium and otium bromide (smooth intestinal muscle relaxants);
- Zamilfenacine and darifenacine (colon-selective muscarinic antagonists);
- MEN 10627 and MEN 11420 (neurokinin 2 antagonists);
- SR 58611A (beta 3-adrenoreceptor agonist) able to decrease painful intestinal contractions (antispasmodic effect) without affecting other body functions;
- Anti-obstipating agents: RU-0211 (bi-cyclic fatty acid which acts by opening chlorine channels, increasing intestinal water secretion); Polyethylene glycol (PEG - osmotic laxative); CCH1 - Central Receptor Antagonists - Loxiglumide (CCK1A receptor antagonist) which accelerates gastric emptying and colonic flow, increasing bowel movements in patients with chronic obstipation and decreasing visceral perception; opioid antagonists (naloxone);
- Visceral analgesics: Asimadoline (Kappa-opioid receptors agonist); tachykinin receptors antagonists; corticotropin release factor antagonist (CRF);
- Alosetron (Lotronex) is a new therapeutic agent for IBS to use in women with diarrhea-predominant syndrome
- Anti-depressants: as indicated in Attachment 3.

For diarrhea

- Loperamide - 4 to 12 mg/day (1st choice) - regularly or prophylactically;
- Codeine - 15 to 30 mg (once to 3 times a day) - 2nd option;
- Cholestyramine - a small number of patients respond to it.

For obstipation

- Increased dietary fiber, especially wheat bran, 10 to 30 g/day. If symptoms are severe, supplement with medicinal fibers such as psyllium (metamucyl), plantago and ispagula husk (agiofiber). For the exacerbation phase, add sene (only in the acute phase);
- In case of distension, decrease fiber, lactose and fructose ingestion.

Attachment 6 - Functional Abdominal Pain - Treatment

To develop a treatment plan it is necessary to establish a good patient-physician relationship and focus patient's role as active player in the therapeutic process. For such, it is important:

- Pain acknowledgement by the patient;
- Explain the problem to the patient and the benign character of the disease;
- Establish reasonable treatment goals;
- Help the patient to be accountable for his/her part on the therapy (symptoms diary);
- Base the approach in symptoms intensity and nature and level of incapacity;
- Regular follow-up - symptomatic treatment may be instituted in the first visit and re-evaluation planned in 3 to 6 weeks (conservative diagnosis);
- A symptoms diary is adequate to record changes in symptoms pattern and involved stressing and environmental factors.

Chronic abdominal pain pharmacological treatment has been disappointing. Drugs such as antispasmodics, peptic and prokinetic acid suppressors are not frequently useful. Recently, however, new drugs with antispasmodic and antinociceptive effects have been included in the therapeutic armamentarium for nonspecific abdominal pain, such as mebeverine and tegaserode, used in irritable bowel syndrome^{20,21,24,25}. A multidisciplinary approach of the patient is however needed:

- 1) Antidepressants - to decrease visceral hypersensitivity;
- 2) Direct sodium channel blocker antispasmodic and partial selective 5-HT₄ agonist;
- 3) Anxiolytics - with limited use duration;
- 4) Central action analgesics - opioid - for severe and disabling pain;
- 5) Psychotherapy;
- Especially indicated for patients with physical or sexual abuse history or any other environmental trauma;
- Decreases pain complaint, improves well-being and decreases the use of health-care systems.

6) Acupuncture²⁶⁻²⁸

a) Primary points: VC12, E36 and IG4. First needle E36 and IG4 and then VC12 with moderate stimulation. Maintain needles for 10 to 20 minutes. Add moxa to those points in case of pain by deficiency or cold.

b) Additional Points

- Supra-umbilical pain: E21, PC6, BP4, VC10;
- Infra-umbilical pain: VC4, VC3, PB6, B25, E29;
- Peri-umbilical pain: E25, VC6, R5;
- Lateral abdominal pain: VB34;
- Abdominal pain by excessive cold: VC8 (indirect moxa with salt or moxa rod);
- Abdominal pain by food retention: Lineiting (extra);
- Abdominal pain by Yang deficiency: B23, B20 associated to moxa.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Cervejo F, Laird J - Visceral pain. *Lancet*, 1999;353:2145-2148.
 02. Cervejo F - Visceral hyperalgesia revisited. *Lancet*, 2000;356:1127.
 03. Buéno L, Fioramont J, Garcia-Villar R - Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications-III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000;278:G670-G676.
 04. Gebhart GF - Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications-IV. Visceral afferent contributions to the pathobiology of visceral pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000;278:G834-G838.

05. Naliboff BD, Derbyshire SWD, Munakata JMS et al - Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychos Med*, 2001;63:365-375.
 06. Mayer EA - The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*, 2000;47:861-869.
 07. Drossman DA - Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med*, 1995;123:688-697
 08. Olden KW - Rational management of chronic abdominal pain. *Comp Ther*, 1998;24:180-186.
 09. Janssen HAM, Borghouts JAJ, Muris JWM et al - Health status and management of chronic non-specific abdominal complaints in general practice. *Br J Gen Pract*, 2000;50:375-379.
 10. Humphreys PA, Gevirtz RN - Treatment of recurrent abdominal pain: components analysis of four treatment protocols. *J Pediatric Gastroenterol Nutrition*, 2000;31:47-51.
 11. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al - Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*, 1999;45:(Suppl II):II44-II47.
 12. Jones J, Boorman J, Cann P et al - British Society of Gastroenterology guidelines for management of the irritable bowel syndrome. *Gut*, 2000;47:(Suppl II):II11-II19.
 13. Dapoigny M - Troubles fonctionnels intestinaux. *La Revue du Praticien*, 1999;49:1559-1564.
 14. Talley NJ, Stanghelline V, Heading RC et al - Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45:(Suppl II):II37-II45.
 15. Corazziari E, Shafter EA, Hogan WJ et al - Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut*, 1999;45:(Suppl II):II48-II54.
 16. Bonica JJ - General Considerations of Abdominal Pain, em Bonica JJ - The Management of Pain, 2nd Ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1990;1278-1281.
 17. Guariso G, Mozizymas R, Benini F - Experience of recurrent abdominal pain: evaluation based on the eland scale. *J Pain Symptom Manage*, 1997;14:133-134.
 18. Delaney BC, Innes MA, Deeks J et al - Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;3CD001961
 19. Jackson J, O'Malley P, Tomkins G et al - Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med*, 2000;169:65-72
 20. Poynard T, Naveau S, Mory B et al - Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994;8:499-510.
 21. Grillage MG, Nankani JN, Atkinson SN et al - A randomized, double-blind study of mebeverine versus dicyclomine in the treatment of functional abdominal pain in young adults. *Br J Clin Pract*, 1990;44:176-179.
 22. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y - Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001;15:355-361.
 23. Scarpignato C; Pelosini I - Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility. *Can J Gastroenterol*, 1999;13:(Suppl A):50A-65A
 24. Appel S, Kumle A, Hubert M et al - First pharmacokinetic-pharmacodynamic study in humans with a selective 5-hydroxytryptamine₄ receptor agonist. *J Clin Pharmacol*, 1997;37:229.
 25. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al - Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*, 1999;45:(Suppl II):43-47.
 26. Junying G, Wenquan H, Yongping S - Dor Abdominal, em: Junying G - Selecionando os Pontos Certos de Acupuntura, 1^ª Ed, São Paulo, Roca, 1996;1228-1230.

27. Fundamentos Essenciais da Acupuntura Chinesa. Tradução Regina de Lima Maike. Capítulo XVII. 1ª Ed, São Paulo. Ícone, 1995;362-363. Compilados por: Escola de medicina Tradicional Chinesa de Beijing, Shanghai, Nanjing e Instituto de Acupuntura da Academia de MTC.
28. Maciocia G - Dor Abdominal, em: Maciocia G - A Prática da Medicina Chinesa. 1ª Ed, São Paulo. Roca, 1996;391-456.

RESUMEN

Kraychete DC, Guimarães AC - Hiperálgia Visceral y Dolor Abdominal Crónico: Abordaje Diagnóstica y Terapéutica

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *El dolor abdominal crónico es una de las razones más frecuentes para una consulta médica. No existe, entretanto, un protocolo bien establecido para el abordaje diagnóstico y, en la mayoría de las veces, esa investigación se hace una práctica médica onerosa e invasiva. La finalidad de esta revisión es tentar esclarecer la fisiopatología del dolor visceral y establecer metas diagnósticas y terapéuticas, para portadores de esta morbilidad, fundamentada en criterios específicos.*

CONTENIDO: *El dolor abdominal crónico inespecífico o funcional representa una interacción compleja entre disturbio de motilidad, hipersensibilidad visceral y respuestas neuroendócrina y psicosocial inadecuadas. Mecanismos periféricos y centrales de nocicepción parecen estar envueltos en la hiperálgia visceral. El abordaje diagnóstico requiere una evaluación minuciosa de la historia y examen clínico, llevando en consideración los criterios de Roma II. Fundamentado en los mecanismos fisiopatológicos conocidos, o supuestos, nuevas drogas vienen siendo pesquisadas, y algunas utilizadas más recientemente, como los agonistas de los receptores 5-HT₄ y bloqueadores de los canales de sodio, para el control del dolor abdominal.*

CONCLUSIONES: *Los mecanismos fisiopatológicos del dolor abdominal crónico, aún no están esclarecidos. El abordaje terapéutico y diagnóstico requiere el conocimiento de tales mecanismos, así como de los criterios de Roma II. Por otro lado, una buena relación médico-paciente y la actuación de grupo intermultidisciplinar parecen fundamentales para mejorar la respuesta al tratamiento instituido y la calidad de vida del paciente.*