



DESAFIO CLÍNICO

Uma causa rara para um sintoma comum

A rare cause for a common symptom

José Velosa

Serviço de Gastreenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido a 2 de outubro de 2012; aceite a 29 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 8 de maio de 2013

Um jovem de 20 anos, estudante universitário, queixou-se de vômitos intensos, constantes, com a duração de dois dias. Os vômitos, de conteúdo bilioso, eram precedidos de náusea e acompanhavam-se de diarreia de fezes pastosas, com a frequência de 3 a 4 dejeções por dia. Negava febre, dor abdominal, hematemeses e retorrugas. Referia outros episódios de vômitos no último ano, embora menos intensos.

O início súbito de náuseas, vômitos e diarreia num doente jovem, sem antecedentes patológicos significativos, sugeria uma intoxicação alimentar ou uma gastroenterite aguda. A ausência de dor abdominal não eliminava esse diagnóstico. O ter surgido durante a época estival favorecia essa hipótese diagnóstica, apesar de não haver história de ingestão de alimentos suspeitos de contaminação ou de água insalubre. O facto de outros familiares não terem sido afetados e de o quadro ter ocorrido no verão tornava improvável uma gastroenterite viral epidémica associada aos vírus Norwalk ou Rotavirus.

O doente tinha, entretanto, realizado análises no serviço de urgência de um hospital privado, as quais revelaram: hemoglobina 18,8 g/dL, leucócitos 19 900 mm³ com 92,5% de neutrófilos, sem alterações das restantes

séries, plaquetas 290 000 mm³, ureia 39 mg/dL, creatinina 1,1 mg/dL, sódio 142 mEq/L, potássio 5,0 mEq/L, PCR 1,4 mg/dL, aspartato de aminotransferase (AST) 32 U/L, alanina aminotransferase (ALT) 21 U/L, gama-glutamiltanspeptidase (GGT) 17 U/L, fosfatase alcalina 72 U/L, desidrogenase láctica (DHL) 300 U/L, amilase 100 U/L. Negava a toma de medicamentos, produtos naturais, álcool ou drogas ilícitas. A mãe referia que desde a infância tinha facilidade em vomitar, embora nunca tivesse sido feita qualquer investigação. Era intensamente alérgico ao pinhão, com desenvolvimento de edema da glote. Negava cirurgias abdominais. O exame objetivo, em particular do abdómen, era irrelevante: os ruídos hidroaéreos estavam mantidos, a palpação era indolor, sem reação peritoneal, e não se palpavam órgãos nem massas abdominais.

As análises eram compatíveis com a presunção clínica de gastroenterite infecciosa. No entanto, os vômitos recorrentes, mesmo sem dor epigástrica significativa, poderiam estar relacionados com uma úlcera péptica, de localização pilórica ou duodenal, complicada por estenose inflamatória ou orgânica. No contexto de doença ulcerosa, a diarreia, ainda que ligeira, não teria uma explicação óbvia, exceto se se admitisse uma síndrome de Zollinger-Ellison; ou, então, uma lesão ulcerada provocada por anti-inflamatórios, o que, aliás, o doente negava ter ingerido. Uma estenose pilórica originada por uma gastroenterite eosinofílica, tentando integrar a ocorrência de vômitos na infância, é incompatível

Correio eletrónico: josevelosa@fm.ul.pt

com a relativa benignidade com que o quadro evoluiu até à vida adulta. Em última análise, o conteúdo bilioso dos vômitos excluía uma síndrome de barragem piloroduodenal, qualquer que fosse a etiologia. A apendicite, a colecistite, a pancreatite ou a pielonefrite agudas eram diagnósticos improváveis na ausência de dor abdominal, febre e de um quadro sugestivo de abdômen agudo. Não obstante o fundo atópico do doente, a ausência de dor abdominal significativa durante as crises afastava a crise de angioedema.

A malformação congênita, gástrica ou intestinal, que facilitasse a formação de um volvo, torsão, hérnia interna ou invaginação, poderia ser admitida e explicaria a ocorrência de vômitos intermitentes desde a infância. Contudo, a presença de diarreia e a ausência de dor e distensão abdominal contrariavam a presença de um quadro de obstrução intestinal.

Decorridos dois dias, os vômitos tinham desaparecido e, embora referisse alguma fadiga e pirose, o doente tinha retomado as suas atividades escolares. Foi medicado com omeprazol e domperidona. As análises realizadas 2 meses mais tarde revelaram: hemoglobina 15,7 g/dL, leucócitos 6 300 mm³ com 58% de neutrófilos, glicémia 79 mg/dL, creatinina 0,9 mg/dL, AST 274 U/L, ALT 80 U/L, GGT 14 U/L, fosfatase alcalina 58 U/L, amilase 96 U/L, bilirrubina total 0,9 mg/dL, albumina 4,5 g/dL, γ -globulina 1,1 g/dL, creatino-fosfoquinase (CK) 6 572 U/L, cálcio 9,6 mg/dL, fósforo 3,5 mg/dL, INR 1,1, VDRL negativo, anti-VHA IgG positivo, anti-VHA IgM negativo; eram também negativos o AgHBs, anti-HBc IgM, CMV (IgG e IgM), EBV-VCA IgM, sendo positivo o EBV-VCA IgG. O doente referia fadiga ligeira, mas negava mialgias, febre, urina escura e prurido.

Considerando a tendência para os vômitos durante a infância e a ocorrência simultânea de doença hepática e muscular, como as análises sugeriam, uma doença metabólica genética poderia ser a explicação para o quadro clínico. Nas glicogenoses, nomeadamente de tipo II (doença de Pompe) e de tipo V (doença de McArdle), pode coexistir doença hepática e muscular. Embora na maioria dos casos a doença se manifeste precocemente na infância, as formas menos graves podem evoluir lentamente até a idade adulta. Os doentes desenvolvem fadiga com o exercício físico, acidose láctica, vômitos e, no caso da doença de McArdle, rabdomiólise e mioglobulinúria. A ausência de hepatomegalia e hipoglicémia e a anterior normalidade das análises hepáticas não sustentam esta hipótese.

Igualmente se pode afastar uma doença do ciclo da ureia – deficiência de carbamil fosfato sintetase, ornitina transcarbamilase, ou carnitina palmitoiltransferase I e II – porque o diagnóstico é habitualmente realizado na infância, os sintomas estão relacionados com a ingestão de proteínas em excesso, e os doentes apresentam frequentemente hepatomegalia e sintomas neurológicos. Pelas mesmas razões se pode eliminar uma doença do sistema de fosforilação oxidativa mitocondrial.

A porfíria aguda intermitente pode cursar com vômitos, mas a ausência de dor abdominal, um sintoma integrante do seu quadro clínico, e a presença de lesão hepática tornam essa hipótese improvável.

O doente referia ter praticado exercício físico nos dias anteriores à colheita das análises. Uma semana depois, o hemograma, leucograma, VS, PCR, creatinina, ionograma sérico, ácido úrico, colesterol e triglicéridos eram normais; DHL 282 mg/dL, CK 215 U/L (n < 180), aldolase 8,7 U/L, ácido láctico 11,5 mg/dL (normal < 22), corpos cetônicos negativos, T₃ livre 3,7 pg/mL, T₄ livre 1,4 ng/dL, TSH 2,2 μ U/mL, cortisol 19,0 μ g/mL, ACTH 44 pg/mL, IgE 118,9 UI/mL, urina tipo II sem alterações, mioglobina urinária negativa, anticorpo antinuclear, anti-dsDNA, anticorpos antimúsculo liso, anti-RPN, anti-SSA, anti-Sm, antitransglutaminase e RA teste negativos. O Rx do tórax e a ecografia abdominal não mostraram alterações.

Perante estes resultados, a elevação da CK e da AST foi interpretada como necrose muscular relacionada com o exercício físico. Uma doença endócrina, como a cetoadidose diabética, a doença de Addison, o hipertireoidismo e o hiperparatireoidismo ou uma doença metabólica congénita não eram, também, uma explicação plausível para as náuseas e vômitos. Em face da ausência de mioglobulinúria, a miopatia mioglobulinúrica foi afastada.

Nos meses seguintes, com intervalos de cerca de 3 meses, o doente teve novos episódios de vômitos com as mesmas características. Eram por vezes acompanhados de diarreia e desconforto epigástrico, embora sem febre, cefaleias, vertigens, ou perturbações visuais. O aparecimento dos vômitos não estava relacionado com o exercício físico, reação alérgica, alimentos ou medicamentos. Os pais mostravam-se preocupados com a frequência e a intensidade das crises, que atribuíam à ansiedade. A medicação com omeprazol, domperidona e gel de hidróxido de alumínio foi mantida. As análises, realizadas em período assintomático, revelaram: hemoglobina 16,1 g/dL, leucócitos 8 000 mm³, plaquetas 238 000 mm³, VS 3 mm/1.^a h, PCR negativa, glicémia 71 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dL, AST 17 UI/L, ALT 21 UI/L, GGT 17 UI/L, fosfatase alcalina 61 UI/L, CK 53 mg/dL, DHL 259 mg/dL. O C₁ inibidor 21,0 mg/dL (normal < 35), C1q 20,6 mg/dL, C1 total 49,1 mg/dL. A endoscopia digestiva alta revelou inflamação e pregas espessadas no bulbo duodenal. O estudo baritado do intestino delgado não revelou alterações.

Nesta altura, era evidente que se tratava de um caso de vômitos crônicos¹⁻⁵, cujas principais causas estão descritas na Tabela 1. O caráter intermitente dos vômitos, sem alimentos, e a ausência de relação temporal com as refeições afastavam uma patologia obstrutiva gastroduodenal, ou uma malformação intestinal. Com os mesmos argumentos, coadjuvados pela normalidade do exame radiológico do trato digestivo, também se excluía a gastroparésia e a pseudo-obstrução crónica do intestino. Contudo, a hérnia interna, a torsão ou volvo gástricos e a invaginação intestinal não podiam ser completamente eliminados, ainda que fossem improváveis na ausência de dor abdominal. Idêntico raciocínio se pode aplicar à síndrome da artéria mesentérica superior, acrescentando que a perda de peso

Tabela 1 Principais causas de náuseas e vômitos*Doenças gastrintestinais e peritoneais*

- Obstrução gástrica (pilórica)
- Obstrução do intestino (inflamatória, hérnia, invaginação)
- Doença péptica
- S. artéria mesentérica superior
- Gastroparésia
- Pseudo-obstrução crônica do intestino (amiloidose, congênita.)
- Carcinoma do pâncreas

Medicamentos

- AINE, digitálicos, diuréticos, antibióticos, agentes hormonais, medicamentos gastrintestinais, citostáticos, etc.

*Irritação peritoneal (peritonite, cancro, irradiação)**Neoplasia oculta*

- Gástrica, ovárica
- Pulmão
- Hipernefoma
- Síndrome paraneoplásico

*Pós-operatória**Psicológica ou psiquiátrica*

- Anorexia nervosa/bulimia

Doenças do sistema nervoso central

- Tumores
- Acidente vascular cerebral
- Hemorragia intracraniana
- Infecções
- Anomalias congénitas
- Doenças psiquiátricas
- Doença de movimento
- Doenças do labirinto

Condições endócrinas e metabólicas

- Gravidez
- Uremia
- Cetoacidose diabética
- Doença da tireóide
- Doença de Addison
- Hipercalcemia

Miscelânea

- Infarto do miocárdio posterior
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Intoxicação alcoólica
- Doença dos vômitos da Jamaica
- Jejum prolongado
- Síndrome dos vômitos cíclicos

Modificado de: Koch¹ e Metz et al⁵.

ex. chumbo) faltavam outras manifestações sistêmicas e laboratoriais e, sobretudo, a constância dos sintomas.

Cerca de um ano e meio após a primeira observação, testemunhámos pela primeira vez uma violenta crise de náuseas e vômitos incoercíveis, biliosos, que tinham começado seis horas antes, quando o doente se encontrava numa aula. Admitia estar ansioso com uma viagem eminente ao estrangeiro. Entretanto, tinha sido observado por um psiquiatra, que lhe prescreveu escitalopram que, posteriormente, foi substituído pela amitriptilina. Nesta altura, os pais confirmaram que o filho recorria ao banho de água quente no intuito de aliviar os sintomas. O doente estava muito ansioso, abatido, sem sinais de desidratação, taquicárdico, com tensão arterial normal, pupilas isocóricas, e sem sinais neurológicos focais; o exame do abdômen era normal. As análises, realizadas em plena crise, revelaram: hemoglobina 16,1g/dL, leucócitos 20 130 mm³, com 96,2% de neutrófilos, PCR 1,1 mg/dL, creatinina 1,1 mg/dL, glicémia 121, CK 78 U/L (normal < 308), AST 22 U/L, ALT 32 U/L, sódio 139 mEq/L, potássio 3,7 mEq/L, cálcio 9,0 mg/dL. A crise desapareceu espontaneamente dentro de dois dias, com a concomitante normalização da contagem dos leucócitos. A fosfatase alcalina leucocitária era normal. O eletroencefalograma em vigília não revelou atividade patológica e a tomografia axial computadorizada cranioencefálica não mostrou alterações.

O caráter cíclico dos vômitos, a ausência de cefaleias e de sinais focais e a normalidade dos exames complementares permitiram afastar a hipertensão intracraniana resultante de um eventual tumor ou anomalia congénita. A inexistência de vertigens tornava qualquer patologia do labirinto (p. ex. síndrome de Ménière) uma hipótese inconsistente. Para atribuir os vômitos a uma causa psiquiátrica, nomeadamente uma anorexia-bulimia, faltava espontaneidade e incapacidade do doente para controlar os vômitos. Tão-pouco parecia tratar-se de vômitos psicogénicos que, embora cíclicos, são habitualmente pós-prandiais, em número limitado e não originam emagrecimento. Apesar de tudo, os pais insistiam na relação dos vômitos com a ansiedade e o *stress*.

Combinando os dados clínicos, isto é, episódios estereotipados de vômitos, com a duração de horas a dias, raramente atingindo uma semana, alternando com intervalos sem quaisquer sintomas, e a normalidade dos exames complementares, o diagnóstico mais provável era a síndrome dos vômitos cíclicos (SVC). Embora mais frequente na infância⁶, pode ocorrer em qualquer idade, sem diferenças clínicas significativas⁷⁻⁹ (Tabela 2). O caráter cíclico dos vômitos, com as 4 fases – assintomática, prodromica, vômitos e convalescença –, e a frequência de 3 ou mais episódios no último ano permitem, de acordo com os critérios de Roma III, estabelecer o diagnóstico de SVC¹⁰. Apesar de ter sido descrita em crianças no final do século XIX¹¹, a síndrome é menos conhecida, senão mesmo ignorada, nos adultos pelo que podem decorrer mais de 8 anos até que o diagnóstico seja estabelecido^{12,13}. Dado que pode ser confundida com doenças do foro psiquiátrico ou com complicações de doenças orgânicas, os doentes correm o risco de serem submetidos a intervenções cirúrgicas

estava muito aquém do que se considera necessário para o desenvolvimento desta complicação. Por outro lado, o efeito tóxico de um alimento como acontece, por exemplo, com a ingestão do fruto do *ackee* na doença dos vômitos da Jamaica, era inverosímil, dada a falta de coincidência dos sintomas com a ingestão de um alimento específico. Para uma intoxicação crônica com um metal pesado (p.

Tabela 2 Comparação da síndrome dos vômitos cíclicos em 101 doentes de acordo com o início na infância ou na vida adulta

Característica	Criança	Adulto
Idade de início dos sintomas (anos)	13 ± 13	32 ± 12
Sexo feminino	86%	57%
Raça caucasiana	86%	75%
Atraso no diagnóstico (anos)	10 ± 7	5 ± 7
Duração de cada episódio (dias)	1,5-2,5	3,5-4,2
Coalescência	48%	36%
Dor abdominal	59%	70%
Síndrome do intestino irritável	32%	27%
Ansiedade	46%	47%
<i>Migraine</i>	55%	43%
Colecistectomia	32%	30%
Consumo de marijuana	30%	42%
Resposta ao tratamento	95%	84%

Adaptado de: Kumar et al⁸.

desnecessárias¹². O episódio de vômitos, além de estereotipado é, simultaneamente, singular no que concerne ao início, intensidade, duração e sintomas associados. A ansiedade e o pânico que o nosso doente revelava durante a crise, além de comuns no episódio da SVC, podem também ser uma causa de precipitação do quadro clínico¹². A SVC tem conexão com a enxaqueca e a dor abdominal, fazendo parte de uma constelação clínica designada por diátese *migraine*. Os fatores desencadeantes do SVC são muito variados, incluindo o *stress* físico (infecção, exercício, privação de sono) e emocional (férias, conflitos, exames, etc.), alergias alimentares e a menstruação. A leucocitose com neutrofilia, que desaparece rapidamente, é um achado laboratorial inexplicável da SVC. A etiopatogenia da SVC permanece obscura, com várias hipóteses em discussão: desregulação hormonal, disritmia gastrointestinal, disfunção autonômica, alergia alimentar ou enzimopatia mitocondrial¹⁴. Cerca de um terço dos doentes, se não receber o tratamento preconizado, o que facilmente acontece devido a atraso no reconhecimento da síndrome, pode desenvolver um fenómeno designado por coalescência dos sintomas, isto é, ocorrência de náuseas entre os episódios e o desaparecimento da periodicidade dos episódios⁸.

Depois de um período de cerca de 3 meses em que permaneceu assintomático, o doente foi internado de urgência num hospital privado por novo episódio de vômitos intensos, diarreia ligeira e febre. As análises revelaram leucócitos 8 780 mm³, com 89% de neutrófilos, glicémia, ionograma, cálcio, fósforo, CK, transaminases e desidrogenase láctica normais; urina « sem alterações. A pesquisa de canabinoides na urina foi positiva. A tomografia axial computadorizada abdominal foi normal. A crise foi mais intensa do que as anteriores, verificando-se melhoria lenta e progressiva ao longo de uma semana.

A presença de canabinoides na urina permitiu estabelecer o diagnóstico da síndrome hiperemética dos canabinoides (*cannabinoid hyperemesis syndrome*). Esta síndrome, inicialmente descrita por Allen et al.¹⁵, caracteriza-se por um quadro de vômitos cíclicos e

Tabela 3 Critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome hiperemética dos canabinoides

Característica essencial	Características maior	Características associadas
Uso prolongado de canábis	Náuseas e vômitos cíclicos e graves	Idade inferior a 50 anos
	Resolução com descontinuação da canábis	Emagrecimento superior a 5 kg
	Alívio dos sintomas com o banho ou duche de água quente	Predominância matinal dos sintomas
	Dor abdominal	Trânsito intestinal normal
	Consumo semanal de canábis	Exames laboratoriais, radiológicos e endoscópicos normais

Adaptado de: Simonetto et al¹⁸.

banho compulsivo com água quente. O nosso doente acabou por confirmar que fumava regularmente canábis e admitiu que os sintomas tinham começado cerca de um a dois anos após o início do consumo do estupefaciente. Os ataques de vômitos incontroláveis e o banho ou duche compulsivo de água quente, embora possam estar presentes na SVC, caracterizam, sobretudo, a síndrome hiperemética dos canabinoides^{16,17}. A Tabela 3 elenca os critérios propostos pela Mayo Clinic para o diagnóstico da síndrome hiperemética dos canabinoides, os quais são baseados na revisão sistemática da literatura publicada no período compreendido entre 2005 e 2010. A pesquisa permitiu identificar 98 casos que preenchiam os critérios definidos anteriormente (Tabela 3). Os doentes eram predominantemente do sexo masculino, com idade inferior a 50 anos, a duração do consumo de canábis variava entre um e 5 anos, e 91% dos doentes referiam o recurso ao banho de água quente para alívio dos sintomas¹⁸.

Esta reação à canábis não deixa de ser um fenómeno paradoxal, já que o delta-9-tetrahydrocannabinol, o principal componente da marijuana, é um potente antiemético. Não é conhecido o mecanismo subjacente a este inesperado efeito, mas admite-se que esteja relacionado com alterações provocadas no hipotálamo ou no sistema límbico. Os canabinoides, devido à sua vida média longa e às suas propriedades lipofílicas, exercem um efeito tóxico através da fixação nos recetores dos canabinoides de tipo 1 presentes no cérebro e no intestino¹⁷. Desconhece-se a razão por que os doentes com a síndrome hiperemética dos canabinoides são compelidos ao banho prolongado de água quente para alívio dos sintomas. Não parece tratar-se de uma psicose nem de uma tendência obsessiva-compulsiva, mas antes de um procedimento com vista ao alívio dos sintomas, o qual se torna rapidamente num comportamento compulsivo. A regressão dos sintomas é tanto mais rápida quanto mais elevada for a temperatura da água, ao ponto de os doentes desenvolverem queimaduras cutâneas. O papel da marijuana como agente etiológico da SVC, em indivíduos predispostos ou não à síndrome, parece bem estabelecido, dada a resolução da síndrome com a abstenção do consumo e a recidiva com a recaída do hábito¹⁵.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Koch KL. Approach to the patient with nausea and vomiting. In: Yamada T, editor. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1995. p. 731–49.
2. Hanson JS, McCallum RW. The diagnosis and management of nausea and vomiting: A review. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:210–8.
3. Quigley EM, Hasler WL, Parkham HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001;120:263–86.
4. Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2003;125:1860–7.
5. Metz A, Hebbard G. Nausea and vomiting in adults. A diagnostic approach. *Aust Fam Physician*. 2007;36:688–92.
6. Li BUK, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:379–93.
7. Abell TL, Adams KA, Boles RG, Bousvaros A, Chong SKF, Fleisher DR, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:269–84.
8. Kumar N, Bashir Q, Reedy N, Sengupta J, Ananthakrishnan A, Schroeder A, et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): Is there a difference based onset of symptoms – pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol*. 2012;12:52, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-12-52>.
9. Lee LY, Abbott L, Mahlangu B, Moodie SJ, Anderson S. The management of cyclic vomiting syndrome: A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:1001–16.
10. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Hottman G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466–79.
11. Gee S. On fitful or recurrent vomiting. *St Bart Hosp Rep*. 1882;18:1–6.
12. Fleisher DR, Gornowicz B, Adams K, Burch R, Feldman EJ. Cyclic vomiting syndrome in 41 adults: The illness, the patients, and the problems of management. *BMC Med*. 2005;3:20–8.
13. Prakash C, Saitano A, Rothbaum RJ, Clouse RE. Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:684–8.
14. Parrek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: What a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2832–40.
15. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: Cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis use. *Gut*. 2004;53:1566–70.
16. Chepyala P, Olden KW. Cyclic vomiting and compulsive bathing with chronic cannabis use. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:710–2.
17. Chang YH, Windish DM. Cannabinoid hyperemesis relieved by compulsive bathing. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:76–8.
18. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: A case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:114–9.