
Caso Clínico / Clinical Case

RESPOSTA À HORMONOTERAPIA EM DOENTE COM HEMORRAGIA POR ANGIOECTASIAS DO INTESTINO DELGADO DIAGNOSTICADA POR CÁPSULA ENDOSCÓPICA

F. J. VELASCO, A. RAMOS, B. PEIXE, F. AÇUCENA, D. SOUSA, H. GUERREIRO, J. CONDE E SILVA

Resumo

A cápsula endoscópica do intestino delgado é um método diagnóstico efetivo para o diagnóstico da hemorragia gastrointestinal de origem obscura. O tratamento médico adequado da hemorragia por angioectasias intestinais ainda é controverso. O tratamento hormonal tem sido o mais frequentemente descrito mas os resultados não são uniformes e a endoscopia por cápsula endoscópica não tem sido utilizada em ensaios terapêuticos controlados. Apresentamos o caso de um doente de 78 anos que teve vários episódios de hemorragia gastrointestinal desde que iniciou tratamento com varfarina. A endoscopia por cápsula do intestino delgado foi diagnóstica, mostrando múltiplas angioectasias, algumas com hemorragia activa. Desde que a terapia com estrogénios-progestagénios foi instituída não voltou a apresentar episódios de hemorragia e os níveis de hemoglobina aumentaram.

Summary

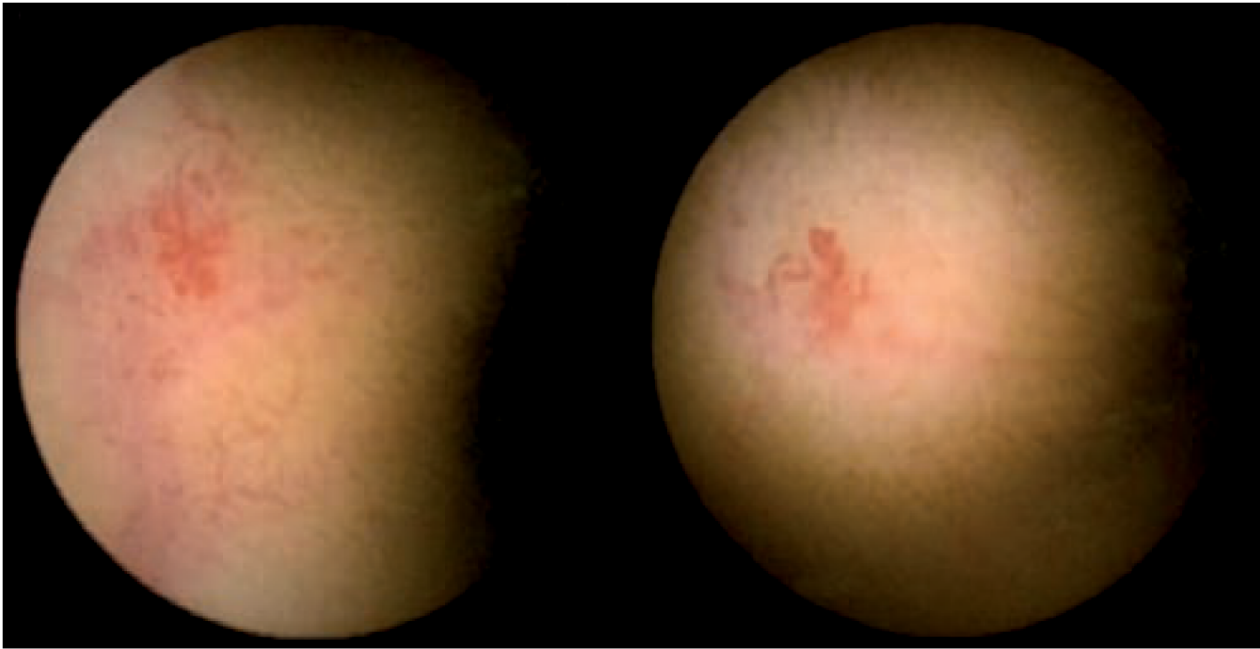
Small bowel capsule endoscopy is an effective diagnostic tool for patients with obscure gastrointestinal bleeding. Optimal medical therapy for intestinal angioectasia bleeding remains controversial. Hormonal therapy has been reported as effective, but no uniform results relative to its beneficial effect have been proved, and there are no therapeutic controlled trials using capsule endoscopy as a diagnostic method. We present the case of a 78-year-old man who suffered from recurrent severe gastrointestinal bleeding since he started on warfarin therapy. Small bowel capsule was diagnostic, showing multiple angioectasias, some of them with active bleeding. Since estrogen-progestagen therapy was introduced no other bleeding episodes occurred and haemoglobin levels increased.

*GE - J Port Gastrenterol 2008; 15: 110-113***INTRODUÇÃO**

As angioectasias são a causa mais frequente de hemorragia com origem no intestino delgado ⁽¹⁾. A hemorragia recorrente por angioectasias intestinais no idoso representa frequentemente um desafio terapêutico. Os tratamentos quer cirúrgico quer endoscópico, têm-se revelado eficazes no controlo da hemorragia por angioectasias mas estas recidivam em 30-40% dos casos ⁽²⁾; o fracasso ou a impossibilidade da sua realização resultam numa terapêutica médica. Entre os diversos tratamentos médicos a terapia hormonal é a única que tem sido avaliada em ensaios randomizados, embora os resultados sejam controversos e não existam protocolos terapêuticos claros. Nos últimos anos a endoscopia por cápsula do intestino delgado (ECID) melhorou o seu diagnóstico ⁽¹⁾. Descrevemos o caso de um doente com hemorragia persistente por múltiplas angioectasias intestinais diagnosticadas por cápsula endoscópica com boa resposta à terapêutica hormonal.

CASO CLÍNICO

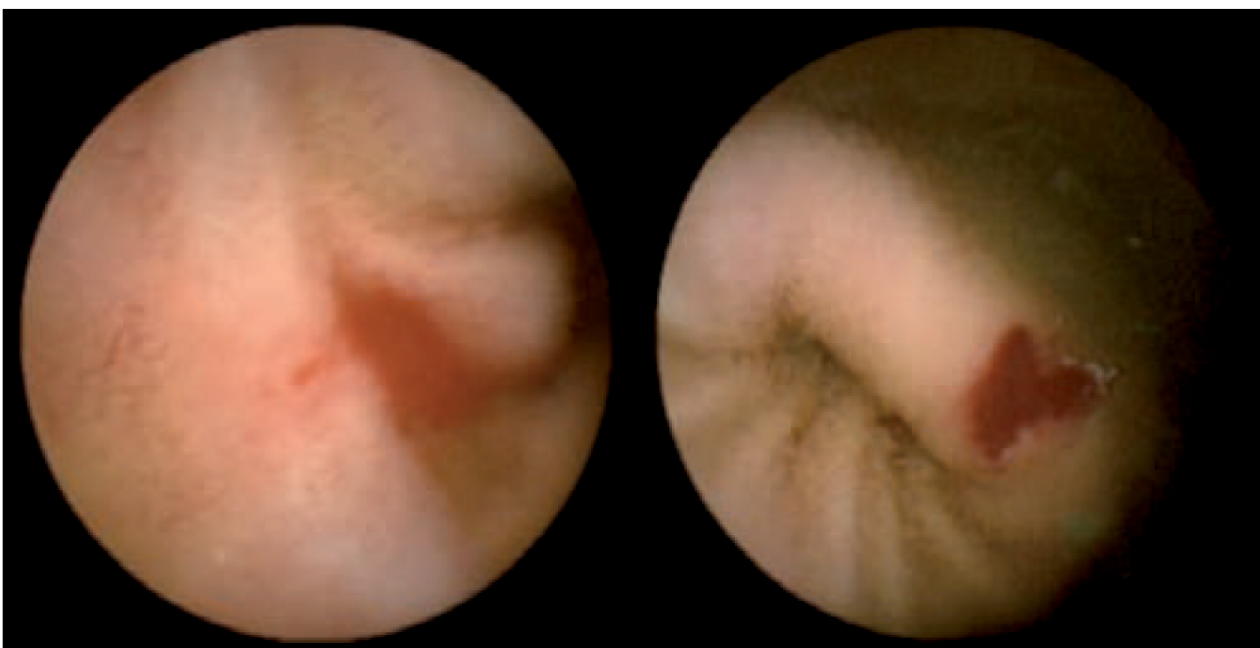
Um homem de 87 anos foi admitido no nosso serviço por hematoquêsia. Dos antecedentes pessoais havia a referir hipertensão arterial, insuficiência renal crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica e isquémia aguda do membro inferior esquerdo em Outubro de 2004, tendo sido realizado um *by-pass* aorto-femoral. Desde esse período iniciou tratamento com varfarina. Em Novembro de 2004 e em Novembro de 2005, recorreu à urgência por apresentar melenas num contexto de descoagulação: o tempo de protrombina em razão de unidades internacionais normalizadas (INR) foi de 4 e 4,4, respectivamente. As endoscopias altas (EDA), até à 3^a-4^a porção duodenal (DIII-IV), não revelaram lesões; apenas a segunda mostrou pequeno refluxo de sangue para DIII-DIV. Em Novembro de 2005 teve alta com uma hemoglobina de 9 g/dl (14>N<16). O estudo radiológico do intestino delgado foi normal. Após 5 semanas foi novamente hospitalizado por hematoquêsia. O INR era de 9 e a hemoglobina



Figuras 1a e 1b - Vídeo cápsula endoscópica mostrando angioectasias no intestino delgado.

4.1 g/dl. Apesar da correção do INR, a hemorragia persistiu durante 12 dias sendo transfundido com 12 unidades de concentrado de eritrócitos. A EDA à entrada revelou sangue no estômago e duodeno não sendo possível identificar qualquer lesão. Ao 4º dia efectuou-se arteriografia mesentérica, que foi inconclusiva pelas limitações técnicas (calcificações vasculares, apneia inspi-

ratória insuficiente, interposição de gás intestinal). Efectuou nova EDA até DIII-IV ao 6º dia que foi normal. Quando a hemorragia cessou macroscopicamente realizou-se enteroscopia até aos 115 cm que evidenciou várias angioectasias no jejuno e sangue ao nível mais distal atingido; no dia seguinte foi realizada ECID que revelou a existência de múltiplas angioectasias (Figuras 1a e 1b),



Figuras 2a e 2b - Vídeo cápsula endoscópica mostrando angioectasias com hemorragia activa no intestino delgado.

algumas delas com hemorragia activa (Figuras 2a e 2b). Localizavam-se preferencialmente no jejuno, embora a cápsula não tivesse atingido a válvula ileo-cecal (pelo consumo da bateria). Após o estabelecimento do diagnóstico iniciou tratamento com etinilestradiol 60 mcg/d, levonogestrol 100 mcg/d e sulfato ferroso 1050 mg/d. A varfarina não foi reintroduzida. Teve alta com uma hemoglobina de 9.4 mg/dl. Foi seguido em consulta externa durante seis meses. Os níveis de hemoglobina aumentaram de forma progressiva até 12 g/dl, não voltando a apresentar hemorragia macroscópica. Não foram observados quaisquer efeitos secundários da terapêutica. Faleceu 4 semanas após o último controlo devido a insuficiência renal.

DISCUSSÃO

Apresentamos um doente com hemorragia recorrente devida a múltiplas angioectasias do intestino delgado (ID). As angioectasias localizam-se com maior frequência no cólon proximal (80%) e em menor número no ID⁽³⁾. Os doentes podem estar assintomáticos, apresentar hemorragia aguda ou anemia ferropénica⁽³⁾. Tipicamente o seu escalão etário situa-se entre 60 a 80 anos de idade. A anticoagulação contribui para a manifestação da doença⁽³⁾, como no caso que se descreve; após o primeiro episódio de hemorragia, a recidiva é frequente com necessidades transfusionais repetidas e/ou anemia persistente, apesar de terapêutica marcial⁽³⁾.

A terapêutica mais eficaz da hemorragia devida a angioectasias intestinais é a sua ablação local, a qual pode ser realizada por endoscopia ou cirurgia. Quando as lesões vasculares estão distribuídas difusamente ao longo do tracto gastrointestinal ou existam co-morbilidades significativas que impeçam a aplicação destes tratamentos, como neste caso, a terapêutica médica deve ser instituída⁽³⁾. O tratamento médico mais adequado para a hemorragia por angioectasias intestinais permanece controverso. Entre os propostos, o hormonal foi o mais descrito inicialmente. No entanto, apenas há alguns casos clínicos publicados^(4,5), alguns estudos prospectivos e retrospectivos não controlados⁽⁶⁻⁹⁾, e 2 ensaios clínicos randomizados^(10,11) que mostram resultados díspares quanto ao efeito benéfico do tratamento. Por outro lado, incluem um número limitado de doentes e foram utilizadas diferentes doses e fármacos. No ensaio randomizado⁽¹¹⁾ que não mostrou benefício desta terapêutica, as necessidades transfusionais foram escassas, indicando que os doentes incluídos apresentavam provavelmente uma doença pouco grave. Por outro lado, a reduzida dose de etinilestradiol (10 mcg/dl), pode igualmente explicar a ausência de eficácia⁽¹¹⁾. É de salientar que os mesmos autores tinham publicado pre-

viamente um estudo retrospectivo usando 75 mcg/d de mestranol obtendo, neste caso efeito terapêutico⁽⁷⁾. Outros estudos usaram doses de etinilestradiol até 50 mcg/d com efeitos benéficos^(5,8,9).

É pois possível que a dose de etinilestradiol administrada no nosso doente determinasse uma evolução clínica favorável, sendo eficaz e sem apresentar efeitos indesejáveis. Contudo, devem-se ponderar os riscos da terapia hormonal a longo prazo e considerar outros tratamentos, como o octreótido de longa acção, e a talidomida que irão, provavelmente, constituir, num futuro próximo, o tratamento de eleição⁽¹⁾.

A insuficiência renal crónica e episódios prévios de hemorragia associam-se a uma maior taxa de recidiva hemorrágica por angioectasias⁽¹¹⁾. O nosso doente apresentava ambas as situações, além de que tinha 78 anos e uma hemorragia severa e persistente. Apesar disso não teve recidiva hemorrágica durante o seguimento, o que apoia a eficácia da terapêutica hormonal neste doente. A variabilidade na história natural da hemorragia por angioectasias intestinais dificulta a avaliação da eficácia de qualquer tratamento a curto prazo. A maioria dos doentes descritos nos estudos não estava sob anticoagulação oral^(10,11). É de considerar que o tempo de avaliação no doente foi curto e que a suspensão da varfarina poderia ter influenciado favoravelmente a evolução clínica. Contudo, mesmo após a sua suspensão, a hemorragia persistiu até ao início do tratamento hormonal.

A HDOO pode ser secundária a tumores, úlceras ou varizes em muito menor frequência que as angioectasias (todas, lesões classificadas na ECID com categoria P2 segundo o seu potencial hemorrágico)^(12,13). O primeiro passo na sua investigação é a repetição dos exames endoscópicos convencionais seguida da ECID⁽¹⁴⁾. Em muitas ocasiões a enteroscopia de duplo balão (EDB) com abordagem unidireccional não permite examinar a totalidade do ID⁽¹²⁾. A ECID parece apresentar melhor acuidade diagnóstica global em relação à EDB, pelo menos quando utilizada uma única via da abordagem⁽¹²⁾. Por outro lado, a ECID permite indicar qual a melhor abordagem a realizar pela EDB⁽¹²⁾, com o objectivo quer terapêutico quer para obter um diagnóstico histológico. A realização da EDB poderia ser considerada antes da ECID nos casos de hemorragia severa⁽¹³⁾. A angiografia tem um rendimento diagnóstico baixo; deve ser o exame inicial no caso de hemorragia maciça impeditiva da realização de exames endoscópicos^(12,15).

A ECID não pode ser considerada como “gold standard” no estudo do intestino delgado^(14,15) embora, devido à sua acuidade diagnóstica⁽¹⁴⁾ deva ser utilizada em estudos posteriores para avaliar o efeito de diferentes fármacos e regimes terapêuticos, na prevenção da recidiva hemorrágica das angioectasias do ID.

Correspondência:

Francisco J. Velasco
 Serviço de Gastrenterologia
 Hospital Central de Faro
 Rua Leão Penedo s/n
 8000-382 Faro
 Tel.: (+351) 289 891 210
 Fax: (+351) 289 891 112
 e-mail: franciscojavier@clix.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Molina Infante J, Pérez-Gallardo B, Fernández-Bermejo M. Avances en el tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva de origen oscuro. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(8): 457-462.
2. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1993;88: 807-818.
3. Hodgson H. Hormonal therapy for gastrointestinal angiodysplasia. *Lancet.* 2002;359: 1630-1631.
4. Granieri R, Mazzula J, Yarborough G. Estrogen-progesterone therapy for recurrent gastrointestinal bleeding secondary to gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol.* 1988;83: 556-558.
5. Moshkowitz M, Arber N, Amir N, Gilta T. Success of estrogen-progesterone therapy in long-standing bleeding gastrointestinal angiodysplasia. Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1993;36: 194-196.
6. Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT, Marsh WH. Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. *Ann Intern Med.* 1986;105: 371-374.
7. Junquera F, Santos J, Saperas E, Armengol JR, Malagelada JR. Estrogen and progestagen treatment in digestive hemorrhage caused by vascular malformations. *Gastroenterol Hepatol.* 1995; 18: 61-65.
8. Barkin JS, Ross BS. Medical therapy for chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Am J Gastroenterol.* 1998;93: 1250-1254.
9. Van Cutsem E, Rutgeerts P, Coremans G, Vantrappen G. Dose-response study of hormonal therapy in bleeding gastrointestinal vascular malformations (abstract). *Gastroenterology.* 1993;104(4): A286.
10. Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet.* 1990;335: 953-955.
11. Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Ramón Armengol J, Bordas JM, et al. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology.* 2001;122: 1073-1079.
12. Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W, et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy.* 2007;39(10): 895-909.
13. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy.* 2003;35(7) 576-584.
14. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, Jacobs MA, de Francis R. Small bowel capsule endoscopy in 2007: Indications, risks and limitations. *World J Gastroenterol.* 2007;13(46): 6140-6149.
15. Dulai GS, Jensen DM. Severe gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004;14(1): 101-113.