
Artigo Original / Original Article

INJEÇÃO INTRALESIONAL DE BETAMETASONA NAS ESTENOSSES BENIGNAS DO ESÓFAGO

GONÇALVES C.¹, ALMEIDA N.², GOMES D.², GREGÓRIO C.², COTRIM I.¹, GOUVEIA H.², FREITAS D.²

Resumo

A injeção intralesional de corticoides tem sido usada nas estenoses benignas do esófago com vista a potenciar os efeitos da dilatação endoscópica. Na maioria dos estudos tem sido utilizada a triancinolona, sendo poucos os trabalhos publicados com a betametasona.

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança da associação de dilatação e injeção intralesional de betametasona nas estenoses benignas do esófago.

Métodos: Análise retrospectiva dos relatórios dos exames efectuados entre 1 de Janeiro de 1998 e 31 de Dezembro de 2004, seleccionando os casos de estenose benigna esofágica nos quais foi usada a associação dilatação/injeção intralesional de betametasona. Identificámos 31 doentes (21 homens e 10 mulheres), com média etária de 58,8 anos. A etiologia das estenoses foi mais frequentemente pós-cirúrgica (16 doentes), seguida das estenoses pépticas (11 casos) e cáusticas (5 casos).

Resultados: Houve uma redução estatisticamente significativa do índice de dilatação médio "pré-injeção" e "pós-injeção" ($p=0,002$), representando uma diminuição de cerca de 1,35 dilatações/mês após a terapêutica. Não se verificou aumento significativo do diâmetro luminal médio antes e após a injeção intralesional. No nosso estudo não encontramos registos de quaisquer eventos adversos ocorridos na sequência da terapêutica.

Conclusão: A injeção intralesional de betametasona é uma técnica segura e eficaz. No entanto, os nossos resultados não permitem tirar conclusões dado o pequeno número de doentes estudados.

Summary

Intralesional steroid injection has been used in benign oesophageal strictures to improve the results of dilatation. Most studies use triamcinolone, only a few have reported using betamethasone.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of the combination of dilatation and intralesional betamethasone injection in benign oesophageal strictures.

Methods: Cases of benign oesophageal strictures treated with dilatation and betamethasone injection between January 1st 1998 and December 31st 2004 were retrospectively analysed. Thirty-one patients (21 males, 10 females) were identified, with a mean age of 58.8 years. The most frequent aetiologies of the stenosis were post-surgical (16 patients), peptic (11 cases) and caustic (5 cases).

Results: The periodic dilatation index significantly decreased ($p=0.002$), although there was no statistically significant variation between medium luminal diameter pre and post-treatment. There were no adverse events. **Conclusion:** Intralesional betamethasone injection is a safe technique which increases efficacy of endoscopic dilatation. However, no conclusions can be drawn from our study due to the small population studied.

GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 22-25

INTRODUÇÃO

Os processos inflamatórios crónicos do esófago, associados ou não a ulceração da mucosa, podem complicar-se com a formação de estenoses resultando em disfagia. Este facto poderá ocorrer em situações tão diversas como a doença de refluxo, esofagite infecciosa, ingestão de drogas ou substâncias cáusticas, pós radioterapia, após esclerose endoscópica de varizes esofágicas ou pós-cirurgia (independentemente da patologia de base) (1). Pensa-se que este fenómeno resultará de uma proli-

feração reaccional de tecido fibroso e acumulação de colagénico que progressivamente reduz o calibre e a distensibilidade luminal.

O tratamento de primeira linha nestas situações é a dilatação endoscópica, embora seja comum haver necessidade de intervenções frequentes (associada a um alto risco de recorrência da estenose e dos sintomas). A própria agressão representada pelas sessões repetidas de dilatação leva ao aumento da fibrogénese durante o processo reparativo dos tecidos, o que explica em grande parte essa tendência para a recidiva (1).

(1) Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santo André S.A., Leiria, Portugal.

(2) Serviço de Gastroenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Recebido para publicação: 09/05/2005

Aceite para publicação: 07/09/2005

Focamos neste trabalho a injeção intralesional de betametasona associada à dilatação, uma vez que esta prática permite aumentar o intervalo entre as sessões de terapêutica endoscópica, melhorar o estado nutricional e qualidade de vida dos doentes, evitando o recurso a métodos mais dispendiosos e agressivos para resolução dos sintomas (2) (sobretudo atendendo a que muitos dos doentes são idosos, com comorbilidades importantes e, por isso, com más condições cirúrgicas). Existem dados promissores em termos de eficácia e segurança (1,2), estando mesmo prevista esta opção terapêutica nas recomendações emitidas pela SPED (3). No entanto, por ser escassa a experiência e as publicações existentes a nível nacional relativas a esta técnica, descrevemos a nossa casuística focando alguns aspectos teóricos relativos ao tema.

OBJECTIVOS

Avaliar a segurança e eficácia da associação de dilatação e injeção endoscópica de betametasona nas estenoses benignas do esófago.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedemos à análise retrospectiva dos relatórios das dilatações efectuadas num período de sete anos, entre 1 de Janeiro de 1998 e 31 de Dezembro de 2004, seleccionando os casos de estenoses benignas do esófago nos quais foi usada a associação dilatação/injeção de betametasona intralesional. Nas dilatações foram usados dilatadores Savary ou balões TTS; as injeções de betametasona foram aplicadas imediatamente após a dilatação, com recurso a agulha de esclerose, procedendo-se à diluição de 14 mg de betametasona (1 ampola) em soro fisiológico até perfazer 4cc, com posterior administração de 1cc da diluição em cada quadrante ao nível da estenose.

Foram incluídos 31 doentes (21 do sexo masculino e 10 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 15 e os 89 anos (média de 58,8 anos, mediana de 62). Desses, 21 já se encontravam em programa de dilatação electiva, tendo os outros 10 doentes realizado injeção intralesional de betametasona na primeira sessão. A etiologia das estenoses foi mais frequentemente pós-cirúrgica (em 16 doentes), seguida das estenoses pépticas (11 casos) e cáusticas (5 casos).

Registámos o diâmetro máximo obtido pelas dilatações antes e depois da injeção de betametasona, bem como o número e periodicidade das sessões de terapêutica. Calculámos o Índice de Dilatação (ID) antes e após a

injeção de corticoide, conforme proposto por Kocchar (4), representando o número médio de dilatações / mês. Baseámos a avaliação da eficácia do método na presença de um maior diâmetro luminal após a terapêutica e na redução do ID. A análise dos dados foi feita no programa SPSS, e o significado estatístico avaliado com o Teste T de Student.

Finalmente, a segurança foi julgada de acordo com registos de eventuais complicações existentes nos processos clínicos dos doentes.

RESULTADOS

Análise global: Estudámos um total de 195 sessões de dilatação, entre 1 e 17 por doente, com média de 6,32 (mediana de 5). Efectuaram-se 71 injeções de betametasona (entre 1 e 8 por doente, com média de 2,29 e mediana de 2).

Em média, os doentes iniciaram as injeções intralesionais de betametasona 1,6 meses após a primeira dilatação endoscópica (entre zero e 6 meses, mediana de 0,5 meses), tendo-se mantido posteriormente com sessões de terapêutica endoscópica durante uma média de 5,7 meses (entre zero e 30, mediana de 2,5). O *follow-up* total foi em média de 7,3 meses (mediana 5 meses, min.0, max.30). O tempo entre injeções foi, em média, de 2,1 meses (mediana de 1,5).

Dentre os doentes estudados, três (já em programa de dilatação electiva) não tiveram necessidade de mais sessões de dilatação após a primeira (e única) injeção de betametasona, uma vez que permaneceram assintomáticos (tabela 1). Em quatro casos foi apenas necessária uma sessão de tratamento (dilatação + injeção intralesional), sem necessidade de qualquer intervenção adicional durante todo o período em estudo. Esses doentes tinham estenoses pouco cerradas, pós-cirúrgicas (3 casos) ou cáusticas (1 caso), dilatadas ab initio até diâmetros entre 13-15 mm.

Eficácia: o diâmetro luminal médio obtido antes e após a injeção intralesional foi, respectivamente, de 13,34 mm e 13,6 mm. Esta diferença não tem significado estatístico (desvio padrão 2,25; p=0,208). Por outro lado, o índice de dilatação médio "pré-injeção" foi de 2,30 e

Tabela 1 - Doentes submetidos a uma única sessão terapêutica com betametasona

	Etiologia	Diâmetro inicial	Diâmetro final	Nº sessões dilatação pré-injeção
Caso 1	Péptica	11 mm	11 mm	2
Caso 2	Cáustica	11 mm	14 mm	4
Caso 3	Cáustica	12 mm	14,5 mm	2

Tabela 2 - Doentes submetidos a uma única sessão terapêutica com betametasona

Etiologia	Diâmetro médio inicial	Diâmetro médio pós-tratamento	Diferença de diâmetro	Índice de dilatação pré-corticóide (médio)	Índice de dilatação pós-corticóide (médio)	Diferença de índices
Péptica	12,85 mm	13,21 mm	+ 0,36 mm	2,16	0,84	- 1,32
Cáustica	11,75 mm	14,26 mm	+ 2,51 mm	2,56	1,16	- 1,40
Pós-cirúrgicas	12 mm	13,67 mm	+ 1,67 mm	2,44	1,00	-1,44

"pós-injecção" de 0,95, o que representa uma diminuição de cerca de 1,35 dilatações/mês após a terapêutica com corticoide. Este valor é estatisticamente significativo, com $p=0,002$ (desvio padrão de 1,61), representando uma diminuição real das necessidades de dilatação após a injecção intralesional de betametasona. Na tabela 2 resumem-se os principais dados recolhidos, estratificados segundo a etiologia das lesões.

Verificamos que o acréscimo de diâmetro luminal obtido nas estenoses cáusticas foi um pouco maior que nos restantes casos; no entanto, esta diferença carece de significado estatístico ($p > 0,200$). O mesmo se passa com a análise dos índices de dilatação estratificados por patologias, os quais não apresentam uma diferença significativa entre si.

Segurança: Não encontramos registos de quaisquer eventos adversos ocorridos na sequência da terapêutica (quer dilatação isoladamente, quer dilatação/betametasona).

DISCUSSÃO

A base fisiopatológica para a injecção intralesional de corticosteroides nas estenoses benignas do esófago reside na sua capacidade de diminuir a resposta inflamatória e a síntese de colagénico, inibindo a formação de tecido cicatricial após a dilatação endoscópica (5). Por não haver significativa interferência com o tecido fibrótico já "estabelecido", o *timing* ideal para a injecção intralesional dessas substâncias será logo após a dilatação, altura em que há disrupção do tecido cicatricial existente e indução de um processo inflamatório agudo, prevenindo a formação posterior de fibrose e reestenoses (1).

Existem vários trabalhos acerca do uso da triancinolona com esta indicação; contudo, são raras as publicações utilizando a betametasona intralesional nas estenoses benignas do esófago, encontrando-se referido na literatura apenas um estudo espanhol (6). No entanto, o seu uso consta já das recomendações publicadas pela SPED referentes ao tratamento endoscópico das estenoses benignas do esófago (3), na dose de 2,5 a 3,75 mg por picada (diluída em NaCl 0.9%, distribuída igualmente pelos quatro quadrantes). Uma vez que esta é uma substância

mais lipofílica do que a triancinolona, existe a possibilidade teórica de se acumular a nível do tecido adiposo, pelo que está recomendado o uso preferencial de triancinolona (na dose de 80 ou 20 mg, consoante se trate do sal simples ou do hexacetonido).

Não é consensual o número de sessões de injecção necessárias ou a sua periodicidade óptima, bem como se esta deverá ser levada a cabo ab initio ou após várias sessões de dilatação que garantam um diâmetro luminal satisfatório. Alguns autores propõem que a injecção seja feita logo na sequência da primeira sessão de dilatação (em três diâmetros crescentes), realizando-se nova injecção se posteriormente, após 4 sessões de dilatação, não houver melhoria da disfagia (6). Por outro lado, noutros trabalhos utilizando a triancinolona, preconizava-se a dilatação prévia até um diâmetro satisfatório de 15 mm, só depois se propondo a corticoterapia (1). No nosso centro, não existiu um protocolo rígido para o início da terapêutica, tendo-se optado pela injecção intralesional de corticoides quando havia a percepção da ineficácia da dilatação isoladamente. Também o número de injecções foi muito variável (entre 1 e 8 por doente, com média de 2.29), não existindo na literatura recomendações precisas a esse respeito. Assim, alguns autores colocam o limite de 3 injecções como sendo razoável (1,4), havendo outros que propõem aplicações múltiplas de acordo com a necessidade clínica e sem uma periodicidade ou limite máximo estabelecidos (4), podendo essas aplicações repetidas ter a longo prazo um efeito aditivo. Parece-nos adequado prosseguir com as dilatações / injecções enquanto se verificar uma resposta quer endoscópica quer clínica; caso contrário, será razoável propor uma solução cirúrgica.

Os nossos resultados demonstram a eficácia da técnica, dada a menor necessidade de dilatação após terapêutica com corticoide (decrécimo de 1,35 sessões/mês). No entanto, essa eficácia não se reflectiu no diâmetro luminal obtido no final, o que pode ser explicado pelos diâmetros razoáveis existentes à partida (em média 13,34mm), podendo ser que o principal efeito do tratamento tenha sido prevenir as re-estenoses mais do que facilitar a dilatação até maiores calibres.

Não verificamos diferença significativa nos resultados de acordo com a etiologia da estenose, havendo apenas uma tendência para um maior acréscimo de diâmetro

luminal nas lesões cáusticas. No entanto, estes dados são contrários aos que têm vindo a ser publicados, estando descritos piores resultados nesses casos uma vez que são lesões geralmente mais longas, mais estenosantes, com maiores taxas de recidiva e, por isso, requerendo mais frequentemente sanção cirúrgica para a sua resolução (6). Esta discrepância estará, com toda a probabilidade, relacionada com a pequena dimensão da nossa amostra. Não encontramos complicações significativas decorrentes deste procedimento, que parece assim ser uma técnica segura. Contudo, estão descritos os riscos de inflamação local da parede esofágica, infecção intramural, perfuração ou hemorragia, embora todas estas sejam ocorrências raras e que surgem geralmente no contexto de estenoses cáusticas (1,3).

Os trabalhos mais recentes sugerem que a injeção de corticoides guiada por ecoendoscopia com minissonda, dirigida ao segmento mais espessado da estenose, pode aumentar a eficácia do procedimento, sendo necessários mais estudos para validar esta técnica (sobretudo nos doentes refractários à terapêutica pelos métodos convencionais) (1,7).

CONCLUSÃO

A injeção intralesional de betametasona parece ser uma técnica segura e eficaz, proporcionando um maior intervalo livre de sintomas entre dilatações com conseqüente melhoria da qualidade de vida dos doentes. Por outro lado, é uma técnica de fácil execução e que não acarreta custos significativos. No entanto, os nossos resultados não permitem tirar conclusões dado o pequeno número de doentes estudados. Assim, são necessários ainda estudos prospectivos e randomizados, com um maior número de doentes, que clarifiquem quais as doses eficazes, o número de sessões e o timing ideal para início da terapêutica.

Correspondência:

Cláudia Gonçalves
Rua Coronel Pereira Pascoal, nº81 CV Esquerda
Pousos
2410-234 Leiria
Tel: 244 852 582 / 918 721750
e-mail:c.goncalves@iol.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Altintas E, Kacar S, Tunc B, Sezgin O, Parlak E, Altiparmak E, et al. Intralesional steroid injection in benign esophageal strictures resistant to bougie dilation. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004; 19: 1388-91.
2. Streeter BL: Intralesional steroid injection therapy. *Gastroenterol Nurs*, 1999; 22: 7-9.
3. SPED: Tratamento endoscópico das estenoses benignas (online). Available from <http://www.sped.pt/geral.php?link=Recomendações%20da%20SPED&pais=275&cod=19>.
4. Kochhar R, Ray JD, Sriram PV, Kumar S, Singh K: Intralesional steroids augment the effects of endoscopic dilation in corrosive esophageal strictures. *Gastrointest Endosc*, 1999; 49: 509-513.
5. Camargo MA, Lopes LR, Granjeia TAG, Andreollo NA, Brandalise NA: O uso de corticoesteroides após dilatação esofágica em pacientes portadores de estenose por substâncias corrosivas - estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. *Rev Assoc Med Bras*, 2003; 49: 286-92.
6. Fournier FJ, Angulo RAG, Robles I, Noble A, Cedillo I, De La Mora G et al: Inyección intralesional de esteroides en el manejo endoscópico de estenosis esofágicas benignas no resueltas con dilatación convencional. *An Med Asoc Med Hosp ABC*, 2002; 47: 142-145.
7. Bhutani MS, Usman N, Shenoy V, Qarqash A, Singh A, Barde CJ et al: Endoscopic ultrasound miniprobe-guided steroid injection for treatment of refractory esophageal strictures. *Endoscopy*, 1997; 29: 757-59.