



## EDITORIAL

## Tratamento farmacológico das angiodisplasias gastrointestinais



### Pharmacological treatment of gastrointestinal angiodysplasia

Cristina Chagas

CHLO, Gastroenterology, Lisboa, Portugal

As angiodisplasias são as malformações vasculares adquiridas mais comuns do tubo digestivo e constituem a principal causa de hemorragia do intestino delgado em indivíduos com mais de 50 anos<sup>1,2</sup>. Numa proporção importante de casos são múltiplas (40-60%) e/ou têm localização múltipla no tubo digestivo (20%), o que realça a importância de uma avaliação completa nestes doentes<sup>1,5</sup>. A hemorragia apresenta-se na maioria das vezes de forma intermitente, com anemia ferropénica e/ou sangue oculto positivo nas fezes, e menos frequentemente sob a forma de hemorragia manifesta. No intestino delgado as angiodisplasias são a causa mais comum de hemorragia digestiva obscura – manifesta grave. O risco de recidiva hemorrágica em indivíduos não tratados é de cerca de 50%<sup>5</sup>.

A presença de estenose aórtica, insuficiência renal crónica ou doença de Von Willebrand são fatores de risco para hemorragia por angiodisplasias<sup>1,2</sup>.

O mecanismo de formação das angiodisplasias do tubo digestivo não é completamente conhecido. O fator implicado parece ser a obstrução crónica, intermitente e de baixa intensidade das veias da submucosa, resultante de um aumento de contractilidade da muscular própria, conduzindo a congestão capilar e hipoxia local, induzindo a formação de fatores de crescimento vasculares endoteliais locais (VEGF), com neovascularização e aparecimento de malformações vasculares<sup>1,5</sup>. Os doentes com estenose aórtica parecem possuir uma forma adquirida de deficit de fator de Von Willebrand tornando-os mais predispostos à

ocorrência de hemorragia. Estes mecanismos patogénicos constituem potenciais alvos terapêuticos<sup>1,3</sup>.

As angiodisplasias do trato digestivo superior estão na origem de hemorragia digestiva em cerca de 4-7% dos doentes que se apresentam com quadro de hemorragia digestiva alta não varicosa<sup>1</sup>. No intestino delgado as angiodisplasias são a causa mais comum de hemorragia digestiva média, cerca de 50% dos casos, sobretudo em indivíduos mais idosos<sup>1</sup>. O cólon é a localização mais frequente das angiodisplasias. Nos indivíduos ocidentais, o cólon ascendente e o cego são as localizações mais comuns, enquanto nos indivíduos asiáticos é o colon descendente. As angiodisplasias do cólon podem ser a causa da hemorragia digestiva baixa em cerca de 3-40% dos casos. O diagnóstico de angiodisplasias do cólon em indivíduos assintomáticos, sem anemia e sem história de hemorragia, durante a realização de colonoscopia, tem uma prevalência estimada de 0,83% e não implica necessariamente qualquer atitude terapêutica, uma vez que no decurso da sua história natural o risco hemorrágico parece ser baixo<sup>1</sup>.

O tratamento eficaz das angiodisplasias ainda constitui muitas vezes um desafio clínico. Estão disponíveis várias modalidades terapêuticas no tratamento das angiodisplasias, dependendo a sua escolha da forma de apresentação da hemorragia, do número e localização das lesões, condição clínica, patologias associadas e medicação do doente, e da resposta a tratamentos prévios. A endoscopia com uso de coagulação com argon-plasma é atualmente a modalidade de escolha e com melhor relação custo/eficácia<sup>1,3</sup>, a angiografia com embolização superseletiva e a cirurgia estão habitualmente reservadas para a falência do tratamento endoscópico e/ou para o tratamento das hemorragias graves e potencialmente fatais. O tratamento farmacológico

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2014.05.001>

Correio eletrónico: franciscoecristinachagas@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2014.07.001>

2341-4545/© 2014 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia.

é utilizado nos doentes com lesões múltiplas e numerosas, inacessíveis a tratamento endoscópico, na falha de outras modalidades terapêuticas, ou quando outras terapêuticas mais invasivas estão contraindicadas pelos riscos ou efeitos colaterais associados, ou pelas comorbilidades do doente. O tratamento farmacológico pode ainda ser utilizado como adjuvante de outras modalidades terapêuticas. Os tratamentos farmacológicos utilizados têm sido a terapêutica hormonal, a talidomida e os análogos da somatostatina. Existem 5 estudos publicados que avaliam o tratamento hormonal combinado (estrogénio e progesterona), muitos deles com limitações na sua metodologia e desenho. O efeito benéfico encontrado nos estudos mais pequenos, retrospectivos ou não controlados não foi reproduzido nos 2 estudos com maior número de doentes e metodologias mais adequadas<sup>1,3</sup>. Se bem que existam alguns dados da literatura que apontem para um potencial benefício da hormonoterapia nalguns subgrupos de doentes, nomeadamente nos doentes com insuficiência renal crónica e na doença de Rendu-Osler-Weber<sup>1,3</sup>, a evidência atual é de que não existe lugar para este tipo de terapêutica, como primeira linha, na grande maioria dos doentes com angiodisplasias não hereditárias. O modo de atuação da talidomida é explicado pela sua ação antiangiogénica, através da supressão do VEGF<sup>1,3,5</sup>. A sua eficácia foi inicialmente reportada em vários casos clínicos e pequenas séries. Posteriormente, um estudo mais recente, prospetivo, randomizado e controlado, utilizando 100 mg diários de talidomida per os durante 4 meses, demonstrou eficácia, com paragem da hemorragia em 46%, e diminuição de mais de metade dos episódios de hemorragia em 71% dos doentes, comparados com 0% no grupo controlo<sup>1</sup>. Esta terapêutica parece ainda possuir eficácia na prevenção da recidiva hemorrágica a médio prazo mesmo após a sua suspensão<sup>1,3</sup>. A evidência atual suporta o uso de talidomida em doentes sem indicação para outras terapêuticas ou na sua falência. A dose recomendada parece ser a de 100 mg/dia, uma vez que doses mais elevadas podem associar-se a maior número e gravidade de efeitos adversos, nomeadamente neuropatia periférica, hepatotoxicidade e falência hepática aguda, estando contraindicado nas mulheres em idade fértil<sup>1,3</sup>. A lenalidomida é um novo fármaco inibidor da angiogénese, potencialmente menos tóxico, cujo papel neste tipo de patologia carece de melhor avaliação<sup>1</sup>.

Vários mecanismos de ação como a inibição da angiogénese, aumento da resistência vascular, diminuição do fluxo sanguíneo no território esplâncnico e estimulação da agregação plaquetária podem explicar o papel do octreótido no tratamento da hemorragia por angiodisplasias<sup>1,3-5</sup>. O seu elevado custo e a necessidade de administração subcutânea diária durante períodos prolongados de tempo são potenciais desvantagens desta terapêutica. O long-acting release octreótido (LAR), uma formulação de libertação prolongada de administração intramuscular mensal, tem sido mais recentemente utilizada. A sua eficácia não foi ainda avaliada em ensaios prospetivos randomizados e controlados. A maior evidência para a utilização do octreótido é suportada por uma meta-análise de Brown et al. de 2010, onde foram estudados 62 doentes, de *coortes* prospetivas, com uma taxa de resposta global de 0,76 para o octreótido vs. taxas de recidiva de 44-54%, reportadas em estudos que avaliaram a história natural de doentes sem tratamento<sup>1,4</sup>. A prevalência de cirrose hepática, insuficiência renal crónica,

doença cardíaca valvular, nomeadamente estenose aórtica, e anticoagulação oral variou nos vários estudos, assim como o tipo de análogo, octreótido ou LAR, as dosagens utilizadas e o tempo de administração da terapêutica<sup>4</sup>. Está de facto por esclarecer qual a dosagem mais eficaz de LAR octreótido, se 10 ou 20 mg, o tempo de utilização recomendado e se existe algum efeito do fármaco no desaparecimento das angiodisplasias.

Neste número do GE, Salgueiro et al. apresentam os resultados de um estudo retrospectivo em que se procura determinar a eficácia e segurança do LAR octreótido na prevenção da recidiva hemorrágica, em doentes com angiodisplasias, comparando os níveis médios de hemoglobina, necessidades transfusionais e número de hospitalizações, antes e durante o tratamento com este fármaco. Foram estudados 16 doentes, com uma idade média de 68,5 anos, a maioria com lesões no intestino delgado, e a quem foram administradas 2 doses de 10 e 20 mg, i.m. mensais do fármaco, em 9 e 7 doentes, respetivamente, durante um período médio de 12 meses. Dois doentes em quem foram utilizadas doses mais elevadas experimentaram efeitos adversos<sup>5</sup>.

Apesar de retrospectiva, do número limitado de indivíduos e da ausência de um grupo controlo, trata-se da série publicada com maior número de doentes e em que apenas 2 deles não responderam à terapêutica com LAR octreótido, um alegadamente por não adesão. Neste estudo não ficou demonstrado maior benefício com utilização de doses mais altas do fármaco, mas a presença de estenose aórtica (6 de 16 doentes) influenciou positivamente a resposta ao tratamento. De acordo com os autores, o aumento da agregação plaquetária condicionado pelo LAR octreótido poderá compensar em parte o deficit adquirido de fator de Von Willebrand descrito nestes doentes. Não é claro se algum destes doentes modificou ou suspendeu a terapêutica anti-coagulante ou antiagregante durante o período do estudo, qual a percentagem de doentes submetidos a cirurgia com colocação de prótese valvular aórtica, o *timing* da cirurgia e se algum desses fatores influenciou a resposta ao tratamento. De facto, é controverso o papel da cirurgia valvular aórtica no curso clínico das angiodisplasias do tubo digestivo. Alguns estudos apontam para a reversão das alterações dos múltiplos do fator de Von Willebrand, da função plaquetária e até mesmo cessação dos episódios de hemorragia, após cirurgia valvular aórtica<sup>1</sup>. Por outro lado, a obrigatoriedade de anticoagulação oral após cirurgia pode ser um fator que contribui para a manutenção ou agravamento da hemorragia, se bem que tal não tenha ocorrido pelo menos num estudo<sup>1</sup>.

O LAR octreótido parece ter um papel promissor no manejo destes doentes, mas serão necessários estudos prospetivos, randomizados e controlados que utilizem várias doses do fármaco, num número suficiente de doentes, de modo a poder-se esclarecer a sua eficácia em diferentes subgrupos clínicos.

## Bibliografia

1. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: Gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:15–34.

2. Rita Herculano, et al. Insuficiência renal crónica em hemodiálise: um factor independente de risco independente para angiodisplasias na enteroscopia por videocápsula na hemorragia digestiva obscura. *GE J Port Gastreenterol.* 2013;20(3):97-102.
3. Tiago Bana e Costa, et al. Tratamento farmacológico das angiectasias gastrintestinais. *GE J Port Gastreenterol.* 2009;16:149-53.
4. Brown C, Subramanian V, Wilcox CM, et al. Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: An overview and systematic review of prospective observational studies. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2129-34.
5. Salgueiro, et al. Octreotide Long-Acting Release is effective in Preventing Gastrointestinal Bleeding Due To Angiodysplasias. *GE J Port Gastreenterol.* 2014;21(5):176-83.