

Enteropatia induzida por Olmesartana – uma causa pouco conhecida de diarreia crônica

Olmesartan-induced enteropathy – a little-known cause of chronic diarrhea

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Correspondência

José Galvão-Alves

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ CEP 22271-110
e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

A olmesartana é um antagonista do receptor de angiotensina II utilizada no tratamento da hipertensão arterial sistêmica desde 2002.⁽¹⁾ A partir de sua comercialização, efeitos colaterais leves foram relatados, na vanguarda dos quais estavam cefaleia e vertigem, sendo considerados excepcionais os sintomas gastrointestinais. No entanto, mais recentemente, manifestações digestivas severas associadas ao seu uso foram descritas, com síndrome de má absorção secundária à atrofia de vilosidades, cuja apresentação se assemelha bastante à doença celíaca (DC). Assim, caracterizou-se uma nova condição, a enteropatia induzida pela olmesartana (EIO), a qual se manifesta através de diarreia, perda ponderal e náusea. Apesar da correspondência clínica e patológica com o *sprue* celíaco, a enterite induzida pelo medicamento difere deste em alguns aspectos, como valores normais de transaminases, ausência de autoanticorpos e de resposta à dieta sem glúten, como ilustraremos com o caso a seguir.

Palavras-chave: olmesartana; diarreia; enteropatia; atrofia vilositária; diagnóstico diferencial

ABSTRACT

Olmesartan is an angiotensin II receptor antagonist used for management of hypertension since 2002. Since its marketing, mild side effects have been reported, in the forefront of which were headache and dizziness, and gastrointestinal symptoms are considered exceptional. However, more recently, severe digestive manifestations associated with its use have been described, with malabsorption syndrome secondary to villous atrophy, whose appearance is very similar to celiac disease (CD). Thus, a new condition was characterized, olmesartan-induced enteropathy (OIE), which manifests itself through diarrhea, weight loss and nausea. Despite the clinical and pathological correspondence with celiac sprue, drug-induced enteritis differs from this in that it does not present an elevation of transaminases, positivity of autoantibodies or response to a gluten-free diet, as we will illustrate with the following case.

Keywords: Olmesartan; diarrhoea; sprue-like enteropathy; villous atrophy; differential diagnosis

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 69 anos, previamente hipertenso, em uso regular de olmesartana 40mg/dia há cerca de 3 anos, relatava três admissões hospitalares prévias relacionadas a quadro diarreico, tendo feito uso de antibioticoterapia (ciprofloxacino + metronidazol), colestiramina e pancreatina nestas ocasiões, sem melhora. Obteve, há cerca de 4 meses, diagnóstico de doença celíaca, e vinha sob dieta isenta de glúten desde então. Admitido pela persistência

de diarreia disabsortiva, 6 episódios ao dia, associada à perda ponderal de 25kg desde o início do quadro, há 9 meses, além de astenia e náuseas eventuais. Ao exame, encontrava-se emagrecido, hipocorado (2+/4+) e desidratado. Sinais vitais estáveis. Ausculta cardíaca e pulmonar normais. Abdome escavado, porém peristáltico e indolor à palpação. Laboratorialmente, exibiu anemia normocítica/normocrômica e hipoalbuminemia (Tabela 1).

Trouxe consigo sorologias e exames endoscópicos realizados previamente, cuja análise histopatológica revelou a presença

de duodenite moderada, apresentando atrofia moderada a acentuada, além de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário predominante. Foi descrita ainda a permeação epitelial de linfócitos aumentada, com formação de agregados focais moderada – cerca de 10-15 linfócitos para cada 20 enterócitos. No entanto, nos chamava a atenção o fato das sorologias para DC, colhidas na vigência de dieta com glúten, serem negativas, com dosagem de IgA normal (Tabela 2). Ileocolonoscopia identificou apenas doença diverticular dos cólons, sem sinais inflamatórios.

Tabela 1

Resultados laboratoriais à admissão.

Exame	Resultado	Valor de Referência
Hemácias	3,57	4,3 – 5,7 x10 ⁶
Hemoglobina	11,6	13,5 – 17,5g/dL
Hematócrito	34	39% – 50%
Leucócitos	8.500	3.500 – 10.500 uL
Plaquetas	197.000	150.000 – 450.000 uL
Creatinina	1,3	0,6 – 1,2mg/dL
Sódio	133	135 – 145 mEq/L
Glicose	95	70 – 99mg/dL
PC-R	0,67	< 0,5mg/dL
Potássio	4,9	3,5 – 5 mEq/L
Ureia	68	21 – 53mg/dL
Albumina	2,6	3,5 – 5,5g/dL
AST	24	17 – 59 U/L
ALT	40	Inf. a 50 U/L
Magnésio	1,5	1,3 – 2,1 mEq/L

PC-R: proteína C-reativa; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase

Tabela 2

Exames complementares na investigação etiológica do quadro diarreico.

Exame	Resultado	Valor de Referência
Antitransglutaminase IgA	0,80	Não reagente: < 7 U/ml
Antiendomísio IgA	< 1/10	Negativo: < ou = 1/10
Anti-HIV 1 & 2	0,050	Não reagente
IgA sérica	395	83 – 406mg/dL
Calprotectina	26	< 50mg/Kg
Cromogranina A	5,6	< 3 nmol/L
VHS	6	< 20 mm/h
FAN	Reagente (1: 640) Nuclear pont. fino denso	Não reagente

VHS: velocidade de hemossedimentação; FAN: fator antinuclear

Solicitada genotipagem para HLA-DQ2/DQ8, mostrou-se positivo para DQ2. Diante da síndrome consumptiva apresentada pelo paciente, o qual se encontrava muito emagrecido, foram solicitadas tomografias e cápsula endoscópica, a fim de realizar rastreo para neoplasias, o qual foi negativo. A enteroscopia por cápsula identificou a presença de edema e alteração do padrão vilositário dos segmentos proximais do delgado, além de trânsito acelerado (Figuras 1 a 3). Afastada etiologia infecciosa através de painel molecular (Figura 4). Isto posto, a suspeita de enterite por olmesartana foi cogitada e o paciente teve sua terapia anti-hipertensiva substituída por anlodipino, além de receber aporte

nutricional via parenteral e prednisona 40mg/dia. Logo após a interrupção da medicação, houve a cessação dos episódios diarreicos. Paciente recebeu alta hospitalar com hábito intestinal normal. Ademais a redução gradual do corticoide, nenhuma medicação foi necessária após a resposta clínica obtida com a suspensão da olmesartana. Apresentou durante o seguimento ambulatorial ganho ponderal significativo, retornando à faixa de índice de massa corpórea prévia, compatível com sobrepeso, e realizou nova endoscopia após 6 meses, que comprovou a completa reepitelização da mucosa intestinal (Figuras 5 a 7). O glúten foi gradualmente reintroduzido à sua dieta, sem novas queixas.



Figuras 1-3

Enteroscopia por cápsula: mucosa duodenal de coloração brancacenta, com edema e atrofia de vilosidades.

PAINEL MOLECULAR PARA GASTROENTERITES		
	Resultado	Valores de Referência
Campylobacter spp:	Não detectado	Não detectado
Clostridium difficile (toxina A/B):	Não detectado	Não detectado
Salmonella spp:	Não detectado	Não detectado
Yersinia enterocolítica:	Não detectado	Não detectado
Vibrio spp:	Não detectado	Não detectado
Vibrio cholerae:	Não detectado	Não detectado
E.coli enteroagregativa (EAEC):	Não detectado	Não detectado
E.coli enteropatogênica (EPEC):	Não detectado	Não detectado
E.coli Toxina de Shiga (stx1/stx2):	Não detectado	Não detectado
E.coli 0157:	Não detectado	Não detectado
Shigella/E. coli enteroinvasora (EIEC):	Não detectado	Não detectado
Norovírus GI/GII:	Não detectado	Não detectado
Adenovírus F40/41:	Não detectado	Não detectado
Rotavírus:	Não detectado	Não detectado
Cryptosporidium sp:	Não detectado	Não detectado
Giardia lamblia:	Não detectado	Não detectado
Plesiomonas shigelloides:	Não detectado	Não detectado
E.coli enterotoxigênica (ETEC):	Não detectado	Não detectado
Cyclospora cayetanensis:	Não detectado	Não detectado
Entamoeba histolytica:	Não detectado	Não detectado

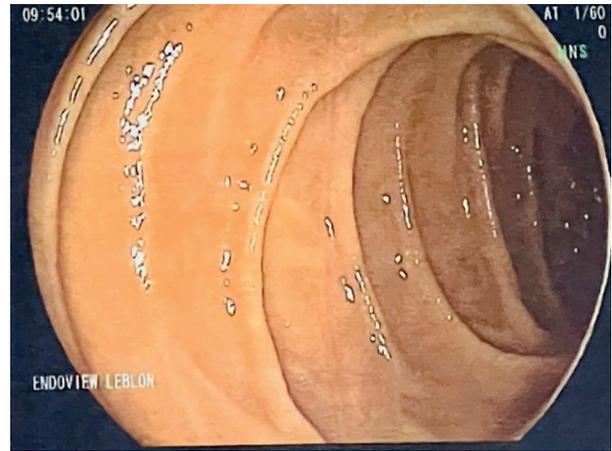
Figura 4

Resultado painel molecular (BioFire FilmArray System®).



Figura 5

Endoscopia digestiva alta de controle: bulbo duodenal exibindo mucosa normal.



Figuras 6-7

Endoscopia digestiva alta de controle: segunda porção duodenal sem alterações.

DISCUSSÃO

Enteropatia associada à atrofia vilositária na ausência de marcadores sorológicos para DC constitui um verdadeiro desafio diagnóstico, com amplo leque de condições clínicas a serem investigadas, como malignidade, infecção, doenças autoimunes, imunodeficiências, enteropatia pós-infecciosa e induzida por medicamentos, sendo os mais comumente envolvidos a azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato e colchicina.

Os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) representam a classe de anti-hipertensivos mais prescrita mundialmente,⁽²⁾ tendo sido comercializados a partir de 1995.⁽³⁾ A losartana foi o primeiro BRA aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), seguida pela irbesartana (1997), candesartana (1998), telmisartana (1998), valsartana (2002), olmesartana (2002) e eprosartana (2006).⁽⁴⁾ Seu mecanismo de

ação consiste na inibição seletiva de receptores AT1 da angiotensina II, resultando em vasodilatação e natriurese.

Em 2012, Rubio-Tapia e colaboradores identificaram, pela primeira vez, 22 pacientes sob uso regular de olmesartana que apresentavam diarreia crônica, perda ponderal e atrofia vilositária associada a inflamação de mucosa à biópsia. Todos os casos exibiam sorologias negativas para DC e não melhoravam com dieta isenta de glúten.⁽⁵⁾ Curiosamente, observou-se a recuperação destes pacientes quando, por razões diversas, especialmente hipotensão associada à desidratação, tinham seu anti-hipertensivo suspenso. A média do tempo de exposição à olmesartana neste grupo foi de 3 anos, sugerindo que o mecanismo do dano infligido à mucosa seja imuno-mediado, em virtude do longo período de latência entre o início da terapêutica e o surgimento dos sintomas.

Logo, em 2013, o FDA enfatizou o risco potencial de enteropatia com o uso prolongado de olmesartana,⁽⁶⁾ caracterizando e validando esta condição, marcada por diarreia aquosa significativa, perda de peso, náusea e vômitos e hipoalbuminemia (Tabela 3). Complicações decorrentes deste quadro podem ocorrer, como desidratação, desbalanços eletrolíticos, desnutrição e lesão renal aguda.

Os achados histológicos se assemelham à DC, podendo ser encontrados graus variáveis de atrofia vilositária, linfocitose intraepitelial, além de inflamação da lâmina própria.

Os escassos dados disponíveis na literatura não apontam para predominância de gênero e demonstram que a faixa etária mais comumente acometida se encontra acima da sexta década de vida. O estudo da Mayo Clinic, liderado por Rubio-Tapia, identificou ainda uma maior prevalência do HLA-DQ2 nos pacientes diagnosticados

com esta condição, sugerindo que talvez este seja um fator predisponente para o dano intestinal induzido pelo medicamento.

Em relação ao tratamento, é imperativa a descontinuação imediata da olmesartana, a qual deverá ser substituída, preferencialmente, por anti-hipertensivo de outra classe, pois, apesar de ainda mais raros, alguns relatos de caso identificaram a ocorrência de enteropatia associada ao uso de outros BRAs (telmisartana, irbesartana e valsartana).⁽⁷⁾

Nenhuma terapia específica é recomendada. No entanto, como nosso paciente encontrava-se consumido e desnutrido, optamos por iniciar nutrição parenteral e prednisona, a fim de aliviar os sintomas. A diarreia tipicamente cessa durante a primeira semana após a suspensão do fármaco.

No *follow-up* destes pacientes, a recuperação da mucosa duodenal é vista em um curto intervalo de tempo (em torno de 6-8 meses), sendo este um dado clínico relevante

Tabela 3

Critérios para caracterização da enteropatia induzida por olmesartana.

1. Sintomas gastrointestinais (diarreia, perda ponderal, náusea e vômitos)
2. Anticorpos (antitransglutaminase e antiendomísio IgA) negativos, diante de IgA normal
3. Transaminases normais ou aumento justificado por outra condição concomitante (p.ex., doença hepática gordurosa não alcoólica)
4. Evidência de enteropatia (atrofia vilositária, linfocitose intraepitelial)
5. Ausência de resposta à dieta sem glúten
6. Exclusão de outras causas de enteropatia
7. Evidência de rápida melhora clínica e histológica após a suspensão da olmesartana

e que corrobora o diagnóstico desta condição, haja vista que a reepitelização do intestino delgado em outras situações, como na doença celíaca, pode levar anos, mesmo sob rigorosa dieta isenta de glúten.^(8,9)

CONCLUSÃO

Médicos e pacientes devem estar cientes de que o uso regular de olmesartana pode provocar uma enteropatia clínica e histologicamente semelhante à doença celíaca, mesmo após anos do início do medicamento. O surgimento de sintomas gastrointestinais deve ser cuidadosamente avaliado e, sugerindo tratar-se de enteropatia com má absorção, a interrupção do medicamento

deve ser proposta, evitando-se assim as complicações associadas a esta condição, além de investigações longas e dispendiosas.

Os estudos pré-comercialização das drogas avaliam cerca de 10.000 pacientes, o que está longe do ideal para identificar a totalidade dos parafenômenos clínicos e mesmo laboratoriais. Logo, este caso clínico exemplifica o risco implícito na administração de novas drogas e o cuidado em nos apoiarmos apenas nas primeiras informações das pesquisas da indústria farmacêutica.

A atualização e uso de novas drogas devem objetivar a melhora e/ ou cura das doenças, porém devemos estar atentos a efeitos colaterais raros ou ainda não descritos.

REFERÊNCIAS

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; 2004. NIH Publication No. 04-5230.
2. Zhao D, Liu H, Dong P. A meta-analysis of antihypertensive effect of telmisartan versus candesartan in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2019;41:75-9.
3. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res* 2017;124: 116-25.
4. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003;16:123-6.
5. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, Murray JA. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):732-8.
6. United States Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. July 3, 2013.
7. Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, Hutfless SM. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Jun;7(3):162-167.
8. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412-1420.
9. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(3):459-463.