



Uma causa rara de diarreia: efeito pouco frequente de um medicamento comum

Rafaela Costa,¹ Maria João da Cunha¹

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial (HTA) é uma doença crónica e um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. Por essa razão, o doente hipertenso beneficia de um seguimento regular e orientado pelo seu médico de família (MF). O controlo tensional pode ser alcançado com medidas de estilo de vida ou também com recurso a terapêutica farmacológica. Desta última, salienta-se a classe dos antagonistas do recetor da angiotensina II (ARA), comumente utilizados na prática clínica pelo seu efeito anti-hipertensivo e perfil de segurança, sendo que em raras vezes pode causar diarreia crónica grave. O presente relato pretende dar a conhecer um diagnóstico raro e sensibilizar o MF para uma nova hipótese diagnóstica perante um quadro de diarreia crónica.

Descrição do caso: Mulher, 65 anos, com antecedentes pessoais de HTA medicada com olmesartan 20 mg desde 2012, sem outros antecedentes pessoais de relevo. A doente iniciou um quadro de diarreia com um mês de evolução e que motivou inúmeras avaliações médicas. Associadamente, com queixas de cólica abdominal, náusea, vômitos, astenia e perda ponderal. Perante uma investigação em ambulatório inconclusiva e à ausência de melhoria clínica com os diversos tratamentos empíricos, a utente foi proposta para internamento para estudo etiológico. Ao longo do internamento, a descontinuação do olmesartan resultou na resolução do quadro, tendo tido alta com o diagnóstico de enteropatia *sprue-like*.

Comentário: O presente caso pretende enfatizar a importância de uma anamnese completa e detalhada, relembrar os principais passos no estudo da diarreia crónica e dar a conhecer um diagnóstico raro de enteropatia *sprue-like* induzida pelo olmesartan. Em concordância com as características da disciplina de medicina geral e familiar, caberá ao MF o acompanhamento longitudinal destes utentes, com consequente reavaliação e vigilância das queixas. Perante este diagnóstico levanta-se um novo desafio ao MF na ulterior orientação do controlo tensional destes utentes.

Palavras-chave: Diarreia; Hipertensão arterial; Antagonistas dos recetores da angiotensina II; Olmesartan; Efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença crónica e progressiva, constituindo um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, nomeadamente doença cardíaca isquémica e doença cerebrovascular isquémica e hemorrágica. A HTA está associada a um risco significativo de morbidade e mortalidade, que pode ser potencialmente minimizado com a deteção precoce e tratamento adequado.¹

A intervenção ao nível do estilo de vida revela-se um fator preponderante no tratamento desta patologia, re-

comendando-se medidas como a adoção de hábitos alimentares saudáveis, a prática regular de exercício físico, a manutenção de um peso adequado e a cessação tabágica.²⁻³ Quando esta abordagem se revela insuficiente para controlar adequadamente a pressão arterial, a terapêutica farmacológica anti-hipertensiva deve ser considerada.² Existe uma variedade de classes farmacológicas que reduzem a pressão arterial através de diferentes mecanismos de ação, salientando-se a classe dos antagonistas do recetor da angiotensina II (ARA), comumente utilizados na prática clínica devido ao seu distinto perfil de segurança e efeito anti-hipertensivo.⁴ Os ARA ligam-se ao recetor da angiotensina II tipo 1, inibindo, assim, o sistema renina-angiotensina e a sua cascata de efeitos de contração arteriolar e

1. USF Amadeo de Souza-Cardoso, ACeS Tâmega I – Baixo Tâmega, Amarante, Portugal.



retenção de sódio.⁵⁻⁷ Atualmente existem oito ARA de uso clínico em Portugal – olmesartan, losartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, candesartan, telmisartan, azilsartan medoxomilo – que possuem entre si semelhante estrutura e atividade química, mas ligeiras diferenças ao nível da sua farmacocinética.^{5,7-8} Os efeitos colaterais desta classe são pouco comuns, mas podem incluir cefaleia, tontura, fadiga, tosse, náusea, dispepsia, edema periférico e erupção cutânea.^{5,9-10}

O presente relato pretende dar a conhecer um diagnóstico raro nos cuidados de saúde primários (CSP) e, dessa forma, sensibilizar o médico de família (MF) para uma nova hipótese diagnóstica perante um quadro de diarreia crónica.

DESCRIÇÃO DO CASO

Mulher de 65 anos, de nacionalidade portuguesa, doméstica e autónoma nas atividades de vida diária. Vive com o marido numa moradia própria com água canalizada, mas com acesso a água do poço. Apresenta, como antecedentes pessoais, hipertensão arterial sem lesão de órgão-alvo, dislipidemia, esteatose hepática, osteopenia a nível lombar, patologia nodular benigna da tiroide e macrocitose de etiologia idiopática. A utente está medicada com esomeprazol 20 mg (um comprimido de manhã em jejum), olmesartan 20 mg (um comprimido ao pequeno-almoço) desde 2012, ácido acetilsalicílico 100 mg (um comprimido ao almoço), carbonato de cálcio 1500 mg e colecalciferol 400 U.I. (um comprimido ao jantar) e sinvastatina 40 mg (um comprimido após o jantar). A utente desconhece alergias ou intolerâncias medicamentosas ou alimentares. Consumo de 24 g de álcool por dia; nega outros consumos (tabaco ou drogas). Apresenta antecedentes cirúrgicos de apendicectomia com 20 anos de idade, correção de hérnia inguinal bilateral há 20 anos, correção de fistula anal há 15 anos e facoemulsificação de cataratas bilateralmente em agosto e outubro de 2019, sem outros internamentos. Sem outros antecedentes pessoais de relevo. Antecedentes familiares de pai falecido aos 75 anos por acidente vascular cerebral, mãe falecida por neoplasia gástrica com 68 anos, sem outros antecedentes familiares de relevo. A utente apresenta os rastreios oncológicos atualizados e sem alterações, incluindo o rastreio do cancro colorretal, realizado por estudo endoscópico em agosto de 2018. Tem o Programa

Nacional de Vacinação atualizado, incluindo vacinação anual contra a gripe.

Em abril/2020 iniciou quadro de diarreia que motivou onze avaliações médicas no período de dezassete dias: três em contexto de consulta aberta da unidade de saúde familiar, três teleconsultas (dado o contexto da pandemia COVID-19) e cinco no serviço de urgência do centro hospitalar da sua área de residência.

A utente relatava queixas de diarreia com cerca de um mês de evolução, com seis a dez episódios por dia de dejeções aquosas, de pequeno volume, por vezes com muco, mas sem sangue. As múltiplas dejeções não tinham relação com as refeições e ocorriam sobretudo durante o período noturno. Associadamente apresentava cólica abdominal, náuseas, vômitos alimentares, astenia progressiva e perda ponderal percecionada pela utente, mas não quantificada. A utente em nenhum momento apresentou febre, câibras, fraqueza muscular, alterações cutâneas, visuais ou outra sintomatologia. Desconhecia contacto com conviventes doentes. Ainda, da história clínica salienta-se o facto de ter acesso a água de poço sem estudo de salubridade prévio e contacto com galinhas e cão com vacinação atualizada. A utente negava alterações dos hábitos alimentares e consumo de laticínios não pasteurizados. A utente negava também viagens recentes.

No exame físico das várias avaliações apresentava-se com bom estado geral, hemodinamicamente estável e sem sinais de desidratação. O abdómen era mole, depressível, encontrava-se timpanizado, com dor difusa e ligeira nos quadrantes inferiores, mas sem sinais de irritação peritoneal. Ao exame objetivo, em nenhum momento, apresentou outros achados de relevo.

Ao longo das múltiplas avaliações a utente foi medicada com probióticos, antidiarreicos, procinéticos, soros polieletrólíticos, multivitamínico, inibidores da bomba de prótons e antiácidos, sem reposta terapêutica.

No decorrer das avaliações efetuadas no serviço de urgência, a utente foi submetida a múltiplos estudos analíticos, que não apresentaram alterações relevantes (hemograma, parâmetros inflamatórios, pesquisa de SARS-CoV-2, bioquímica com função renal e hepática).

Paralelamente, em ambulatório, o estudo foi complementado com avaliação dirigida às fezes: estudo parasitológico e bacteriológico (pesquisa de *salmonella*,



shigella e *campylobacter*, exame cultural, identificação e TSA), que revelou negativo. Ainda: foi solicitada a repetição do estudo imagiológico (endoscopia digestiva alta e baixa), que não foi realizado dada a decisão de internamento ainda no decurso do estudo.

Na última visita à urgência, a utente foi internada no serviço de medicina interna do hospital de referência para estudo etiológico do quadro clínico.

Do estudo efetuado em internamento destaca-se, analiticamente, uma ligeira elevação das enzimas hepática (TGO de 45 UI/L e TGP de 51 UI/L), ligeira trombocitose de $405 \times 10^3/\mu\text{L}$, hipoalbuminemia de 3,4 g/dL, discreto pico na fração alfa 1 na eletroforese de proteínas. Sem outras alterações analíticas, incluindo parâmetros inflamatórios, função tiroideia e renal, ionograma, doseamento vitamínico (ácido fólico e vitamina B12), serologias víricas (HIV-1 e 2 e anti-HCV negativo; não imune a HBV e herpes simplex 2; imune a herpes simplex 1, CMV, VZV, sarampo e EBV); urina tipo II normal; radiografia do torax e abdominal (aerocolia) sem alterações; parasitológico das fezes sem alterações; coprocultura negativa para pesquisa de *salmonella*, *shigella*, *campylobacter*, *e. Coli* 0157 e *yersina* enterocolítica; pesquisa de SARS-CoV-2 negativa.

No decorrer do internamento, a suspensão da terapêutica com olmesartan por tendência para perfil hipotensivo resultou numa melhoria do padrão de eliminação intestinal (fezes mais moldadas, em quantidade e frequência reduzida e ausência de dejeções registadas no período noturno). A utente teve alta hospitalar quatro dias após a data de internamento com o diagnóstico de enteropatia *sprue-like* induzida pelo olmesartan, medicada para ambulatório com domperidona 10 mg em SOS e butilescopolamina 10 mg em SOS, mantendo a restante medicação habitual à exceção do olmesartan. Ainda: à data de alta, o estudo dos parâmetros da calcitonina, gastrina, peptídeo intestinal vasoativo, ASCA, anticorpos antitrasnglutaminase IgA/G, anticorpos citoplasma neutrófilo (MPO e PR3) e anticorpos anti-*sacaromyces* ainda se encontravam em curso, revelando-se posteriormente negativos, com exceção da calprotectina fecal (937 $\mu\text{g/g}$), que correspondia a um estado inflamatório intestinal grave. A utente ficou orientada para consulta externa de gastroenterologia. Dada a evolução favorável do quadro teve alta após a primeira consulta, com indicação para

vigilância de sinais e sintomas e ajuste terapêutico com suspensão da estatina e reforço das medidas de estilo de vida para controlo de fatores de risco cardiovascular.

Atualmente, passado um ano desde o início do quadro, a utente mantém vigilância pelo seu MF. A utente encontra-se estável, sem registo de novas intercorrências do foro gastrointestinal ou outros sistemas. Uma vez assintomática, a utente não pretende a realização de estudo endoscópico, mantendo-se em vigilância de sinais e sintomas, com os fatores de risco cardiovascular controlados com cuidadosas medidas de estilo de vida.

COMENTÁRIO

A diarreia crónica, caracterizada pela alteração da consistência das fezes e o aumento da sua frequência durante pelo menos quatro semanas, acarreta um importante impacto na qualidade de vida.¹¹ Dada a complexidade da fisiopatologia da diarreia e o amplo leque de diagnósticos diferenciais, uma história clínica detalhada é o ponto de partida na orientação do clínico na determinação da sua etiologia. Paralelamente, o estudo complementar de diagnóstico deve ser considerado para apoiar a identificação do local de origem ou do mecanismo fisiopatológico subjacente ao processo de diarreia crónica. Entre os diagnósticos diferenciais para diarreia crónica importa distinguir entre diarreia osmótica (e.g., por intolerância à lactose), diarreia secretora (e.g., VIPoma, carcinoide, gastrinoma), síndromas de má absorção (e.g., doença celíaca, doença de Whipple, *sprue* tropical), doenças inflamatórias intestinais, colite isquémica, doença maligna, infecciosa e medicamentosa.¹²⁻¹³ A Tabela 1 pretende representar as recomendações da *British Society of Gastroenterology* disponíveis nos CSP para o estudo da diarreia crónica no adulto.¹¹

Entre as causas medicamentosas de diarreia crónica salienta-se o olmesartan, que foi associado a casos de enteropatia *sprue-like*. A sintomatologia pode surgir meses ou anos após o início da terapêutica anti-hipertensiva com o olmesartan. As formas mais frequentes de apresentação são a diarreia crónica, a perda ponderal não intencionada e o desconforto abdominal.^{4-5,13} Sem características analíticas patognomónicas destaca-se pelos achados histológicos no estudo



TABELA 1. Recomendação de investigação da diarreia crónica no adulto – meios complementares diagnósticos disponíveis nos cuidados de saúde primários¹ (adaptação das recomendações da *British Society of Gastroenterology*)

Exame Complementar de Diagnóstico	
Estudo analítico	Hemograma completo com plaquetas (ferritina se anemia) Proteína C reativa Função tiroidea Serologia para doença celíaca (anticorpos antitransglutaminase) Ferro Vitamina B12 Acido fólico Cálcio Albumina Imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) Complemento C4 HIV
Estudo de fezes	Parasitológico Pesquisa de sangue oculto nas fezes
Estudo imagiológico	Endoscopia digestiva alta com biópsia Endoscopia digestiva baixa com biópsia Tomografia computadorizada abdominal e pélvica

¹ Meios complementares de diagnóstico compartilhados nos cuidados de saúde primários pela ARS Norte à data de realização do presente trabalho.

endoscópico ao nível do intestino delgado, com achatamento, ou mesmo atrofia, das vilosidades duodenais, assemelhando-se aos da doença celíaca. Distingue-se desta última pela ausência de marcadores sorológicos (anticorpos antitransglutaminase e endomísio) e inexistência de resposta a uma dieta sem glúten. A suspensão do ARA resulta numa melhoria significativa do quadro de diarreia/gastrointestinal e resolução progressiva dos achados endoscópicos.^{5,7,13} Por este motivo, este é um diagnóstico de exclusão com uma resposta favorável à prova terapêutica com suspensão do ARA em curso. A patogénese desta enteropatia, apesar de ainda não totalmente esclarecida, considera-se que compreenda uma resposta inflamatória imunomediada com linfocitose intraepitelial, espessamento do colagénio subepitelial e inflamação da lâmina própria.^{7,10,12-13} Este fenómeno não é exclusivo do olmesar-

tan, existindo vários relatos associados a outros ARA (telmisartan, valsartan, losartan, irbesartan).^{5,7,14}

Em suma, este caso ilustra a importância de uma anamnese completa e detalhada, incluindo a atualização da listagem da medicação habitual, sem esquecer de mencionar medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos de ervanária ou outros consumos. Pretende, ainda, alertar para a possível inclusão do diagnóstico de enteropatia *sprue-like* induzida pelo olmesartan nas hipóteses diagnósticas de um utente com diarreia crónica e com antecedentes pessoais de HTA sob ARA, mesmo que o início dessa prescrição tenha anos de evolução. Assim, o MF é o médico mais habilitado para levantar a suspeita diagnóstica, dado ser conhecedor dos antecedentes do utente e gestor da sua terapêutica.¹⁵ Sendo também característica da disciplina de medicina geral e familiar a prestação de



cuidados continuados, longitudinalmente ao longo da vida dos utentes, caberá ao MF o acompanhamento, com consequente reavaliação deste quadro.¹⁵ Neste caso em particular deverão ser vigiadas queixas gastrointestinais, a evolução ponderal e a reintrodução alimentar nos casos em que foi recomendada a evicção de determinados alimentos. Ainda: estudos sugerem uma reavaliação analítica (recaindo sobre a vigilância de parâmetros analíticos alterados durante a fase ativa de enteropatia) e imagiológica (incluindo biópsias duodenais) entre dois a cinco meses.^{10,12} Por fim, um novo desafio prende-se com o controlo tensional, devendo ser promovida a adoção de medidas de estilo saudável e, se insuficientes, evitando a reintrodução de fármacos da mesma classe farmacológica, mas optando por outros com bom perfil de tolerância e controlo tensional, seja inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio ou bloqueadores beta.^{6,12}

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem à Dra. Liliana Mota por todos os ensinamentos, apoio e exemplo ao longo deste percurso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cardoso J, Miranda G, Gonçalves MI, Teixeira A, Tjeng R, Ballesteros R. Elevação aguda da pressão arterial nos doentes hospitalizados [High blood pressure in hospitalized patients]. *Rev Port Hipertens Risco Cardiovasc.* 2020;(80):6-10. Portuguese
- Direção-Geral da Saúde. Abordagem terapêutica da hipertensão arterial: norma n° 026/2011, de 29/09/2011, atualizada em 19/03/2013. Lisboa: DGS; 2013.
- World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour [homepage]. Geneva: WHO; 2020 Nov 25. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>
- Makri A, Florentin M, Elisaf MS, Liamis G. Significant weight loss in a patient taking olmesartan: an unusual case report. *Curr Drug Saf.* 2019; 14(3):238-41.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Angiotensin II receptor antagonists. In: *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury* [homepage]. Bethesda: NIDDK; 2012 [updated 2017 Jan 13; cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548642/>
- Sher M, Murray M, McGuire L, Fitzpatrick S, Kurtkoti J. Olmesartan-induced enteropathy: a rare side effect of a common medication. *Cureus.* 2019;11(12):e6400.
- Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, et al. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep.* 2019;7(3):162-7.
- Infarmed. *Prontuário terapêutico online* [homepage]. Lisboa: Infarmed; 2016 [cited 2021 Oct 02]. Available from: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
- Menne J, Haller H. Olmesartan and intestinal adverse effects in the ROADMAP study. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(12):1230-1.
- Galanopoulos M, Varytimiadis L, Tsigaridas A, Karatzas PS, Archavlis E, Viazis N, et al. Small bowel enteropathy associated with olmesartan medoxomil treatment. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):131-3.
- Arasradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut.* 2018;67(8):1380-99.
- Naik DK, Martelli MG, Hernandez Gonzalo D, Sharma AK, Pannu D. An atypical case of chronic diarrhoea: olmesartan-induced sprue-like enteropathy. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015212318.
- Verstockt B, Deleenheer B, Sermon F, Van Der Steen K, Vandervoort J. An unusual cause of severe, persistent diarrhoea. *Acta Gastroenterol Belg.* 2017;80(3):416-8.
- Modesto J, González P, Terry O, Leturia I, Aguiar B, Elejalde I. Enteropatía asociada a olmesartán: atención a un fenómeno iatrogénico emergente [Olmesartan-associated enteropathy: attention to an emerging iatrogenic phenomenon]. *Anales Sis San Navarra.* 2017;40(2):291-4. Spanish
- WONCA. The European definition of GP/FM [homepage]. Ljubljana: WONCA; 2002 [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://www.woncaeurope.org/page/definition-of-general-practice-family-medicine>

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Conceptualização, RC; investigação, RC; redação do draft original, RC e MJC; redação, revisão e validação do texto final, MJC; supervisão, MJC.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rafaela Costa
E-mail: a32503@fcsaude.ubi.pt
<https://orcid.org/0000-0002-4225-408X>

Recebido em 11-10-2021

Aceite para publicação em 24-04-2022



ABSTRACT

A RARE CAUSE OF DIARRHOEA: UNCOMMON EFFECT OF AN ORDINARY MEDICATION

Introduction: Arterial hypertension is a chronic condition and one of the main risk factors for cardiovascular disease. Therefore, patients presenting with this disorder benefit from regular follow-ups with their general practitioner/family doctor (FD). Blood pressure control can be achieved with lifestyle measures alone or by resorting simultaneously to pharmacological treatment. Among pharmacological options, angiotensin II receptor blockers (ARB) stand out for being commonly used due to their anti-hypertensive effect and safety profile, albeit they can rarely cause severe chronic diarrhoea. This case report intends to present a rare diagnosis and sharpen FD to a new diagnostic hypothesis in the face of chronic diarrhoea.

Case report: A 65-year-old woman, with a personal history of arterial hypertension treated with olmesartan 20 mg since 2012 and no other relevant personal history. The patient presented with a one-month history of diarrhoea entailing several medical evaluations. Along with abdominal pain, nausea, vomiting, asthenia, and weight loss. Due to an inconclusive outpatient investigation and lack of clinical response to the multiple empirical treatments, the patient was proposed for hospital admission for further etiological study. While hospitalized, olmesartan was discontinued resulting in symptom resolution, which led to patient discharge with the diagnosis of sprue-like enteropathy.

Conclusion: This case intends to emphasize the importance of a complete and detailed medical history, recall the main steps in the investigation of chronic diarrhoea and disclose a rare diagnosis of sprue-like enteropathy olmesartan-induced. According to the European definition of general practice/family medicine, the FD is responsible for the longitudinal continuity of care which will involve the reassessment and monitoring of the clinical condition. Furthermore, once faced with this diagnosis, FD is encouraged to overcome the challenge of ulterior blood pressure control.

Keywords: Diarrhoea; Arterial hypertension; Angiotensin II receptor blockers; Olmesartan; Adverse effects.
