

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar
do Porto



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO PROFISSIONALIZANTE

ARTIGO TIPO “CASE-REPORT”

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE

~

**Isquemia Mesentérica Crónica a propósito de um Caso
Clínico e discussão de possíveis efeitos tardios de
derivados de Anfetaminas (Clobenzorex®).**

~

Nome do aluno: **Nuno Gonçalves Fernandes Lareiro**

nº aluno: **061001117**

~

ORIENTADOR

Dr. António Joaquim dos Santos Pereira Sá Marinho

~

PORTO 2011 / 2012

Índice

<i>Resumo</i>	2
<i>Abstract</i>	3
<i>Introdução / Suporte Teórico</i>	4
<i>Apresentação do Caso Clínico</i>	10
<i>Discussão</i>	12
<i>Conclusão</i>	15
<i>Bibliografia</i>	16
<i>Agradecimentos</i>	19

Resumo

A isquemia mesentérica, cuja incidência tem aumentado nas últimas décadas, é causada pela redução do fluxo sanguíneo nas artérias do mesmo nome, podendo ser aguda e crónica. A isquemia mesentérica crónica (5% dos casos) afecta maioritariamente indivíduos com aterosclerose, sendo a localização mais frequente do ateroma nos segmentos proximais. Outras causas para além do ateroma incluem: artrite de Takayasu, lesões displásicas e tromboangeíte obliterante, entre outras. O quadro clínico característico é conhecido como angina intestinal, que consiste numa dor abdominal após a ingestão alimentar, de início precoce, que vai aumentando de maneira gradual e desaparece após 2-3h. Nos casos mais arrastados a dor pode ser contínua e persistente levando a uma condição de sitofobia (medo irracional em se alimentar) que justifica o emagrecimento progressivo nestes doentes.

Os derivados das anfetaminas são parte integrante dos inibidores de apetite, usados em regimes de emagrecimento, e que frequentemente escapam ao controlo do médico e do próprio paciente, que passa a viver uma dependência química. Devido ao seu consumo abusivo nestes últimos anos foram retirados do mercado. Mais especificamente, o Clobenzorex® foi amplamente utilizado devido ao seu efeito anoréctico, no entanto, foram observadas reacções adversas o que levou à sua proibição. Em Portugal nos anos 80 e 90 o Clobenzorex®, mais conhecido como Dinintel® foi muito procurado, chegando alguns toxicómanos a consumir mais de 50 cápsulas por dia.

O autor apresenta um caso clínico de isquemia mesentérica (crossa da artéria mesentérica superior) aterosclerótica, em mulher pré-menopausa, de baixo risco vascular, com clínica de angor mesentérico e síndrome de má-absorção. Como antecedentes apresenta um consumo abusivo de derivados de anfetaminas dos 9 aos 18 anos de idade chegando a atingir as 80 cápsulas diárias.

Na literatura não foram encontrados dados objectivos descritos sobre os efeitos tardios dos derivados de anfetaminas, neste caso o Clobenzorex®, relacionados com isquemia mesentérica crónica, e esta será uma primeira descrição desta associação. Motivo pelo qual se faz uma revisão de potenciais mecanismos etiológicos e levanta a hipótese de se rever os efeitos tardios nos consumidores destes fármacos.

Palavras-chave: *Angina Intestinal, Isquemia Mesentérica Crónica, Derivados de Anfetaminas, Clobenzorex®, Aterosclerose Precoce.*

Abstract

Mesenteric ischemia, whose incidence has increased in the last decades, is caused by a reduced blood flow in the arteries of the same name, which may be acute or chronic. Chronic mesenteric ischemia (5% of cases) mainly affects individuals with atherosclerosis, being the most common location of atheroma in the proximal segments. Other causes beyond the atheroma include: Takayasu's arthritis, dysplastic lesions, and thromboangiitis obliterans, among others. The clinical manifestations include: intestinal angina, which consists in recurrent acute episodes of abdominal pain, resulting from insufficient splanchnic blood flow during periods of heightened intestinal demand. In most cases the pain disappears after 2-3h but it can be continuous and persistent leading to a condition of sitofobia (irrational fear of eating) which explains the progressive weight loss in these patients.

The derivatives of amphetamines could be used as appetite suppressants, in diet regimens. Frequently escapes the control of the physician and the patient himself, who goes to live in drug-addiction. Because of its abuse in recent years, they have been withdrawn from the market. More specifically, Clobenzorex® has been widely used due to its anorectic effect; however, adverse reactions were observed which led to its prohibition. In Portugal in the 80s and 90s, Clobenzorex®, better known as Dinintel® was very popular, some addicts have managed to consume more than 50 capsules per day.

The author presents a case of an atherosclerotic mesenteric ischemia (arch of the superior mesenteric artery) in premenopausal women, low vascular risk, intestinal angina and a malabsorption syndrome. The clinical history shows an abuse of amphetamine derivatives from 9 to 18 years of age reaching up to 80 capsules daily.

No objective data was found in the literature describing late effects of amphetamine derivatives, in this case Clobenzorex®, related to chronic mesenteric ischemia, and this is a first description of this association. That is why the author proposes to review the potential etiological mechanisms and raises the possibility of reviewing the delayed effects on consumers of these drugs.

Keywords: *Intestinal Angina, Chronic Mesenteric Ischemia, Amphetamine Derivatives, Clobenzorex®, Early Atherosclerosis.*

Introdução / Suporte Teórico

Isquemia Mesentérica Crónica

A isquemia mesentérica é causada pela diminuição do fluxo sanguíneo a nível intestinal. Esta diminuição de fluxo sanguíneo intestinal pode dever-se a várias causas: oclusão, vasoespasmo ou hipoperfusão da vasculatura mesentérica. As suas consequências/complicações podem ser muito graves, como a isquemia e o enfarte intestinal, sépsis ou até morte, sendo o diagnóstico e tratamento precoces um importante factor prognóstico.

Existe uma extensa circulação colateral para proteger o intestino de períodos transitórios de perfusão inadequada. No entanto, a redução prolongada do fluxo sanguíneo intestinal leva à vasoconstrição do lúmen vascular do vaso afectado, o que pode, eventualmente, reduzir o fluxo sanguíneo colateral. [1, 2] A probabilidade de desenvolver isquemia intestinal depende da adequação da perfusão sistémica, da circulação colateral, do número e calibre dos vasos intestinais que são afectados, e da duração do evento. A irrigação do aparelho gastrointestinal localizado na cavidade abdominal é levada a cabo por 3 grande artérias:

O tronco celíaco surge da face anterior da aorta abdominal e geralmente dá origem à artéria hepática comum, artéria esplénica e artérias gástricas esquerdas. A artéria hepática comum geralmente dá origem à artéria gastroduodenal (em aproximadamente 75% dos casos), que por sua vez, se ramifica na artéria gastroepiplóica direita e nos ramos anteriores e posteriores das artérias pancreaticoduodenais superiores. A artéria gastroepiplóica direita junta-se com a artéria gastroepiplóica esquerda, que tem origem na artéria esplénica em 90% dos casos. Os ramos da artéria gástrica direita provenientes da artéria hepática anastomosam-se com a artéria gástrica esquerda ao longo de toda a curvatura menor do estômago. Devido à sua rica irrigação a isquemia gástrica é rara. [1-3]

A Artéria Mesentérica Superior (AMS) surge cerca de 1cm abaixo do tronco celíaco e dirige-se inferiormente em direcção ao cego, tornando-se na artéria ileocólica. Ao longo do seu percurso, dá origem à artéria inferior pancreatoduodenal, vários ramos jejunais e ileais, artéria cólica média e artéria cólica direita. Normalmente a artéria cólica média surge a partir da AMS proximal e irriga o cólon transversal proximal. A artéria cólica direita surge a partir de um tronco comum com, ou logo

baixo, a artéria cólica média e irriga o cólon ascendente distal. A artéria ileocólica irriga o íleo distal, cego e o cólon ascendente proximal.

A Artéria Mesentérica Inferior (AMI) surge aproximadamente 6 a 7cm abaixo da AMS. A AMI dá origem à artéria cólica esquerda, às artérias sigmóides e às artérias hemorroidais. É em grande parte responsável pelo fornecimento de sangue a partir do cólon transversal até ao recto.

A circulação colateral é caracterizada por uma vasta rede de vasos sanguíneos colaterais, que conferem uma irrigação complementar que resulta numa protecção substancial contra a isquemia ou enfarte na ocorrência de oclusão vascular segmentar. Os principais exemplos de circulação colateral são: o eixo celíaco e a AMS, que comunicam principalmente através da junção das artérias superior e inferior pancreaticoduodenais. Várias comunicações menores também têm sido descritas; entre a AMS e a AMI, que se comunicam através de várias vias: as artérias cólicas média e esquerda que se anastomosam através da artéria marginal de Drummond, que corre ao longo do mesentério do cólon e do arco de Riolan; e por fim a colateralização entre a AMI e a circulação sistémica, que ocorre no recto, havendo anastomose das artérias superiores rectais (hemorroidárias) com os vasos rectais médios provenientes das artérias ilíacas internas.

A Isquemia mesentérica pode ser dividida em aguda ou crónica, dependendo da rapidez e do grau de compromisso do fluxo sanguíneo intestinal:

Na isquemia mesentérica aguda há uma instalação súbita de hipoperfusão intestinal, que pode ser causada, ou não, por uma obstrução oclusiva, que tanto pode ser arterial como venosa. A obstrução arterial oclusiva é frequentemente devido a embolia ou trombose das artérias mesentéricas, enquanto que a obstrução venosa oclusiva é frequentemente devido a trombose ou estrangulamento segmentar. A hipoperfusão arterial não oclusiva é frequentemente devido a vasoconstrição esplénica primária.

A isquemia mesentérica crónica refere-se a eventos de hipoperfusão intestinal constantes ou periódicos, que se desenvolve maioritariamente em pacientes com doença aterosclerótica mesentérica. É muitas vezes referida como "angina intestinal", uma vez que se manifesta por episódios agudos recorrentes de dor abdominal, devido a um fluxo sanguíneo intestinal insuficiente durante períodos de maior necessidade metabólica. O paciente típico costuma possuir antecedentes tabágicos de relevo assim como doença aterosclerótica vascular. Aproximadamente metade dos pacientes tem já conhecimento de patologia vascular periférica ou coronariopatia. [1]

Os pacientes costumam apresentar a tríade que caracteriza a síndrome da isquemia mesentérica crónica: dor abdominal pós-prandial, perda de peso e aversão à comida. [1, 3] Mais especificamente os pacientes apresentam uma dor epigástrica pós-prandial em cólica, muito incomodativa geralmente na primeira hora após a ingestão. A dor pode ser variável em intensidade e localização, não se relacionando com a gravidade da situação, [1] pode ocasionalmente irradiar para trás. A intensidade da dor é maior após refeições mais volumosas com elevado teor em gorduras. [1] A dor geralmente desaparece ao longo das duas horas seguintes. Os sintomas são geralmente progressivos e podem culminar com isquemia mesentérica aguda (um quadro agudo numa isquemia mesentérica crónica) devido à formação de trombos. Estes pacientes têm uma morbidade e mortalidade muito mais alta após a cirurgia do que pacientes com apenas sintomas crónicos.

Actualmente são propostos 2 possíveis mecanismos para explicar estes sintomas. Uma delas sugere que a dor surge de uma descompensação entre o fluxo sanguíneo intestinal e as necessidades metabólicas, enquanto a outra sugere que o resultado da hipoperfusão intestinal se deve ao desvio de sangue para o estômago durante a digestão. [2] A última explicação é provavelmente a mais consistente com o padrão típico temporal da dor.

A perda de peso, presente em cerca de 80% dos pacientes, tem sido atribuída ao desenvolvimento de sitofobia ou aversão alimentar, devido à antecipação da dor pós-prandial. Aproximadamente um terço dos pacientes tem náuseas, vómitos e saciedade precoce, que é provavelmente uma consequência da isquemia intestinal.

Os factores de risco incluem idade superior a 60 anos, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes.

O diagnóstico de isquemia mesentérica crónica é feito pela demonstração de estenoses de alto grau nos vasos mesentéricos, em pacientes que apresentem a tríade de dor abdominal crónica inexplicável, perda de peso e aversão alimentar. [1, 3] Um alto índice de suspeita clínica é fundamental para fazer o diagnóstico. Em pacientes idosos o aparecimento de dor abdominal progressiva e perda de peso deve ser realizada uma avaliação para afastar doenças, tais como neoplasia, úlcera péptica ou colecistite e pancreatite crónicas. A falha em identificar uma etiologia específica nesses pacientes deve sugerir isquemia mesentérica crónica. [3] A presença de estenose da artéria mesentérica por si só não estabelece o diagnóstico, pois até 18% dos indivíduos da população geral com mais de 65 anos tem estenose significativa da artéria celíaca ou mesentérica superior sem sintomas. [4]

Os achados ao exame físico são geralmente inespecíficos, excepto a perda de peso. O exame físico abdominal revela um sopro em aproximadamente 50% dos pacientes.

Os exames laboratoriais de rotina, radiografia simples ou com contraste de bário e exames endoscópicos não costumam ser de grande utilidade para o diagnóstico. No entanto, a calcificação dos vasos mesentéricos pode ser vista na radiografia, o que nos pode apontar para o diagnóstico. A angiografia por Ressonância Magnética (AngioRM) ou Tomografia Axial Computorizada (AngioTAC) são bons exames iniciais, uma vez que podem identificar se há presença de estenose e permitem determinar o melhor caminho que pode ser alcançado angiograficamente (isto é, por acesso femoral, braquial ou jugular) [5, 6]. A angiografia é actualmente considerada como sendo o exame “*gold standard*” de diagnóstico.

Relativamente às opções terapêuticas, para pacientes com suspeita de terem sintomas atribuíveis à isquemia mesentérica crônica, são: a reconstrução cirúrgica e a angioplastia transluminal percutânea (PTA), com ou sem colocação de stent.

Em muitos hospitais o tratamento de escolha depende da disponibilidade e da experiencia dos cirurgiões vasculares e radiologistas de intervenção. A decisão de realizar a cirurgia aberta ou angioplastia e stent baseia-se na idade do paciente, comorbidades, no número e severidade dos vasos ocluídos, e na facilidade de acesso vascular para os vasos estenosadas [7, 8]. Na maioria dos pacientes a angioplastia é o método preferido, sendo a cirurgia reservada para os pacientes mais jovens com menos comorbidades.

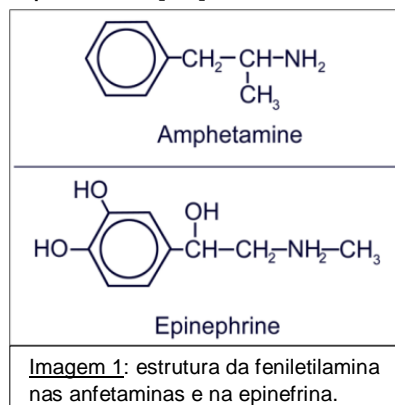
Várias técnicas reconstrutivas têm sido descritas, incluindo a endarterectomia, bypass com enxerto, e reimplantação. A escolha do procedimento depende do julgamento e experiência do cirurgião uma vez que os ensaios clínicos não têm demonstrado uma clara superioridade de qualquer uma das técnicas [9].

Embora a experiência seja limitada, uma série de estudos descreveram a colocação de um stent metálico expansível para ajudar a evitar a reoclusão [10, 11]. Comparando os pacientes que colocaram stent com os que não colocaram, não houve diferença estatística nos índices de sucesso a longo prazo entre os dois grupos, porém o tempo médio de follow-up de pacientes que colocaram stent foi de apenas 15 meses. Estes resultados são favoráveis quando comparados com os resultados publicados de pacientes revascularizados cirurgicamente.

Derivados de Anfetaminas

As anfetaminas e os seus derivados são uma classe de compostos cada vez mais consumidas de forma abusiva em regiões do mundo, como Estados Unidos, Austrália e Europa. Os efeitos clínicos de abuso de anfetaminas são significativos e por isso a capacidade do médico reconhecer e tratar a intoxicação por anfetaminas assim como conhecer os seus efeitos adversos é muito importante. [12]

O nome anfetamina deriva do nome químico alfa-metilfenilamina. A estrutura feniletilamina das anfetaminas (ver imagem 1) é semelhante aos agonistas catecolaminérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos (monoaminas), que podem explicar as suas acções. Existem vários derivados das anfetaminas que têm actividades diferentes, uma vez que a estimulação dos receptores para estas monoaminas dependem dos substituintes químicos na molécula de anfetamina. Estas acções são semelhantes aos da cocaína, mas enquanto que os efeitos de cocaína duram 10-20 minutos, a duração da acção das anfetaminas é muito mais longa, durando 10-12 horas.



As vias de administração das anfetaminas e dos seus derivados podem ser por via oral (ingestão), via inalatória (fumo), ou via endovenosa. A via oral está associada a um desfasamento temporal de aproximadamente 1 hora antes do início dos sintomas, enquanto que as vias inalatória e intravenosa produzem efeitos dentro de alguns minutos. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem ao fim de 5 minutos com uso endovenoso, 30 minutos com o uso nasal ou intramuscular e 2 a 3 horas depois de ingeridos. O seu uso foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da obesidade e do défice de atenção e hiperactividade [13]. Embora os derivados de anfetaminas sejam também utilizados para fins recreativos em bares e discotecas como um otimizador de performance.

Os seus efeitos laterais incluem hipertensão, taquicardia, arritmias, psicose, vasoespasmó coronário e periférico, insónia, tremores, distúrbios gastrointestinais, e dependência. Todos estes efeitos laterais estão bem documentados, no entanto, a literatura relata poucos casos de isquemia/enfarte intestinal relacionados com o seu consumo [14].

Os derivados das anfetaminas são também parte integrante dos inibidores de apetite, sendo usados devido ao seu efeito anoréctico e estimulante físico. São

receitados e tomados como parte integrante de regimes de emagrecimento, frequentemente escapando ao controlo do médico e do próprio paciente, que passa a viver uma dependência química. O Clobenzorex® (nomes comerciais: Dinintel®, Asenlix®, Finedal®, Rexigen®) é um fármaco estimulante derivado das anfetaminas, sendo maioritariamente usado como supressor do apetite na perda de peso. Os derivados das Anfetaminas foram objecto de abuso de natureza toxicómana nestes últimos anos, tendo sido retirados do mercado. Actualmente não está disponível em Portugal nem nos Estados Unidos, mas está disponível em outros países como México, Espanha, Argentina e França. Clobenzorex é fabricado pela *Hoechst Marion Roussel* e vendido em cápsulas de 30 mg, verde-claro/verde-escuro e marcadas com a sigla "HMR". O Clobenzorex® é metabolizado a d-anfetamina e tem propriedades estimulantes centrais semelhantes às anfetaminas. [15-17]

Nas décadas de 70 e 80 o Clobenzorex® foi amplamente utilizado devido ao seu efeito anoréctico, no entanto, foram observadas reacções adversas o que levou à sua proibição nos Estados Unidos e em outros países. Também em Portugal na segunda metade dos anos 80 e princípio dos anos 90 o Clobenzorex®, mais conhecido como Dinintel® foi muito procurado, chegando alguns toxicómanos a consumir mais de 50 cápsulas por dia.

Apresentação do Caso

O autor descreve um caso que se apresentou na consulta externa de Imunologia Clínica em 2006. Nesta época uma mulher de 38 anos apresentava os seguintes sintomas: 3 anos de cólicas abdominais intensas, contínuas, pós-prandiais; diarreia crónica com mais de 10 dejectões diárias (dia e noite), fezes gordurosas com restos alimentares sugestivo de má absorção, urgência defecatória, por vezes com sangue e muco; anorexia. Como antecedentes apresenta um tabagismo pesado.

A doente foi estudada em consulta externa durante 5 anos, mantendo-se sem diagnóstico definitivo. Apresenta como principais problemas um IMC de 15,8Kg/m² e sinais analíticos de uma Enteropatia perdedora de proteínas e má absorção da mucosa: hipoproteinemia, hipogamaglobulinemia, carência de ferro e vitaminas lipo e hidrossolúveis. Foram realizados estudos de imagem como: Endoscopia Digestiva Alta e Ileocolonoscopia; Ecografia e TAC abdominais e pélvicas; todos estes sem alterações de relevo, com excepção da Cápsula Endoscópica, onde foram relatadas: angiodisplasias no jejuno, e uma pequena erosão com alterações ligeiras, não sendo suficientes para afirmar Doença de Crohn. O estudo imunológico revelou negatividade para os seguintes marcadores: *Anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA), Anti-gliadina, Anti-endomísio, Anti-transglutaminase. Realizou também teste de intolerância à lactose, que foi sugestivo de má-absorção, mas sem intolerância; o exame proctológico revelou doença hemorroidária grau II; o exame parasitológico das fezes e serologias que foram negativos assim como os marcadores víricos. Durante o estudo foram excluídas: doença Celíaca, doença de Crohn, doença de Whipple, intolerância à lactose, doenças sistémicas causadoras de diarreia crónica como: hipertiroidismo, timoma e pericardite constrictiva. A dada altura também se colocou a hipótese de linfagiectasias intestinais que nunca se confirmaram definitivamente.

Presentemente com 43 anos foi internada devido a uma exacerbação do quadro clínico e à desnutrição grave, optando-se por efectuar uma revisão diagnóstica e alimentação parentérica. Durante este internamento foram descobertos novos dados: semiologicamente apresenta angor intestinal, razão pela qual se defendia da alimentação. Por esse motivo é efectuado um AngioTAC abdominal que revela uma estenose na crossa da artéria mesentérica superior, tendo sido enquadrados os sintomas da doente numa isquemia mesentérica crónica. Neste internamento é também descoberto um consumo abusivo de fármacos derivados de anfetaminas dos 9 aos 18 anos.

O fármaco em causa era o Clobenzorex®, mais conhecido como Dinintel®, foi consumido durante 9 anos tendo um maior consumo nos últimos 2 anos chegando aos 80 comprimidos por dia. Depois de parar o consumo, de forma abrupta, esteve um mês num estado muito debilitado, restringida à cama (SIC). A paciente associa alguns efeitos secundários ao consumo abusivo deste fármaco como: amenorreia, queda de dentes e cabelo (13 anos), nódulos mamários (15 anos), quistos sebáceos e uma gravidez de risco aos 20 anos (pre-eclâmpsia, ficando 1 mês hospitalizada).

Durante a evolução da doente no internamento é realizada uma Angiografia (imagem 2) que apresenta uma artéria mesentérica superior com 71% de diâmetro estenosado ao longo de 18,4mm de comprimento. Foi realizada uma angioplastia transluminal percutânea (PTA) com colocação de Stent, no dia 10-11-2011, sem intercorrências. À data da alta apresentava-se com um peso de 36,9Kg, sem dor abdominal ou alterações significativas do trânsito intestinal. Passados 2 meses do internamento apresenta-se claramente melhor com mais 2 Kg de peso, ausência de dor e de diarreia nocturna após a PTA com colocação de Stent.



Imagem 2: angiografia antes e depois da colocação do stent.

Discussão

Nesta discussão abordaremos a possível associação da isquemia mesentérica crónica como sendo um efeito tardio do abuso de substâncias derivadas das anfetaminas, mais propriamente o Clobenzorex®.

No Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto, foi diagnosticada uma isquemia mesentérica crónica numa doente de 43 anos, com um quadro de Enteropatia perdedora de proteínas e má-absorção que se traduz num estado nutricional desadequado. Por agravamento do quadro com diarreia persistente, cólicas contínuas, e desnutrição marcada com um IMC de 15,8kg/m² é admitida para internamento e estudo. Da história clínica realizada no internamento surge um novo dado clínico, a doente refere um consumo maciço de derivados de anfetaminas dos 9 aos 18 anos de idade, o fármaco em causa era o Clobenzorex®. Dos factores de risco para isquemia mesentérica crónica a doente não apresenta antecedentes de diabetes, dislipidemia ou hipertensão arterial, nem tem mais de 60 anos, apresentando apenas o tabagismo como factor de risco. Na tentativa de encontrar outro factor etiológico para esta isquemia mesentérica foi efectuada uma pesquisa com o intuito de encontrar alguma associação entre isquemia mesentérica crónica e o consumo de derivados de anfetaminas, onde não foram encontrados dados específicos e objectivos na literatura médica actual. Como tal e servindo de motivação ainda não existir nenhum caso relatado, decidiu-se deixar este caso descrito.

Numa pesquisa mais aprofundada e abrangente foram encontrados alguns artigos que relacionam o consumo de derivados de anfetaminas com colite isquémica, embora num contexto agudo. A Colite isquémica pode ser causada por uma variedade de fármacos, entre eles vários agentes simpaticomiméticos como os derivados de anfetaminas.

Dos vários artigos descritos em seguida o primeiro é referente a uma mulher de 50 anos que inicia um quadro de dor aguda no quadrante inferior direito e hematoquezias que foi diagnosticado como colite isquémica segmentar associada ao abuso de metanfetaminas. [18] O diagnóstico foi estabelecido através de colonoscopia com biopsia, a angiografia abdominal não revelou trombose, vasculite, ou vasoespasmo. O quadro desapareceu em 10 dias. Outro artigo refere o caso de um homem 47 anos narcoléptico que apresentava dor abdominal e hemorragia rectal. Os achados clínicos, radiográficos e histológicos apoiaram o diagnóstico de colite isquémica associada ao uso de dextroanfetamina oral. [19] Ambos concluíram que

uma vez que abuso de derivados de anfetaminas está aumentar, os médicos devem estar cientes de seu potencial para produzir isquemia intestinal.

Uma vez que os mecanismos de acção e os efeitos das anfetaminas e da cocaína são de certa forma semelhantes, nomeadamente o vasoespasma, optou-se por referir também os artigos encontrados que relacionam a cocaína com a colite isquémica: Os artigos são bastante semelhantes, associam a colite isquémica com o consumo de cocaína, e em ambos é feita uma revisão da literatura. No primeiro artigo refere a colite isquémica como uma complicação rara do abuso de cocaína. Segundo este artigo, até à data (1997), apenas 15 relatórios tinham relacionado o uso de cocaína com eventos isquémicos do intestino delgado e cólon. O artigo relata um episódio de colite isquémica numa mulher de 36 anos, que admitiu ter consumido cocaína duas vezes, um e dois dias antes do início dos sintomas. A porção de cólon ressecado apresentava áreas irregulares de necrose, além disso, a vesícula biliar mostrou edema e congestão da parede ao exame macroscópico. À microscopia, a vesícula biliar, bem como o cólon, apresentavam múltiplos trombos ao nível dos pequenos vasos, a mucosa do cólon demonstrou necrose isquémica. [20] O segundo artigo (2000) já refere 28 casos relatados, com uma idade média dos pacientes de 32,6 anos (variando de 23 a 47 anos); 53,5% eram homens e 46,5% eram mulheres. O intervalo entre a ingestão de drogas e o início dos sintomas variou entre 1 hora e 2 dias. [21] Ambos os artigos [20, 21] concluíram que a cocaína é um agente etiológico perigoso de colite isquémica e que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer paciente, jovem ou adulto de meia-idade, com dor abdominal e diarreia sanguinolenta, especialmente na ausência de condições/doenças sistémicas que podem causar eventos tromboembólicos.

Relativamente aos derivados das anfetaminas, o número de consumidores está a aumentar, embora um estudo tenha mostrado que a incidência de mortes devido ao seu consumo não aumentou significativamente nas últimas duas décadas. A maioria das mortes relacionadas com o consumo de derivados de anfetaminas ocorre em homens caucasianos de meia-idade. [22]

Os efeitos sobre o sistema nervoso central de euforia e sensação de aumento de energia levaram ao seu consumo abusivo. Os efeitos periféricos estão relacionados com a libertação de noradrenalina, e os efeitos centrais são causadas pela dopamina. [23] Vários efeitos adversos, como isquemia do miocárdio, hipertensão, arritmias e rabdomiólise, são previsíveis devido às propriedades vasoconstritoras dos derivados de anfetaminas a nível cardiovascular. Outros efeitos secundários incluem hipertermia, acidentes vasculares cerebrais, convulsões, agitação e psicose. [14]

Devido ao facto dos derivados de anfetaminas poderem causar vasoconstricção esplâncnica/mesentérica acredita-se que por esta razão o seu consumo abusivo possa resultar em isquemia intestinal, embora haja ainda poucos casos descritos e confirmados como vimos acima. Outro mecanismo possível para isquemia intestinal é angeíte necrosante [24, 25] que consiste em hemorragias, enfartes, microaneurismas e infiltrados perivasculares, todas estas alterações foram observadas em enfartes provocados por consumo de derivados de anfetaminas. [24, 26] Estes achados também já foram relatados numa série de casos nos anos 70 envolvendo vários consumidores de derivados de anfetaminas. O artigo revelou uma correlação entre o seu consumo e angeíte necrosante de vários órgãos, incluindo o intestino delgado e rins. [25]

Uma vez que não existe descrição de aterosclerose precoce na literatura, no caso apresentado coloca-se a hipótese da isquemia mesentérica ter sido causada pelo abuso de derivados de anfetaminas na adolescência (dos 9 aos 18 anos). O fármaco em causa era o Clobenzorex®, mais conhecido como Dinintel®, era consumido por via oral, na forma de comprimidos, chegando aos 80 comprimidos diários nos últimos 2 anos. Pensa-se que durante os 9 anos de abuso os ataques sucessivos dos efeitos adversos dos derivados de anfetaminas possam ter levado a alterações que condicionem a irrigação normal a nível intestinal e que ao fim de vários anos se tenham traduzido numa isquemia mesentérica crónica.

A doente apresenta os primeiros sintomas intestinais 16 anos após o consumo, referindo cólicas abdominais intensas, contínuas e pós-prandiais; diarreia crónica com mais de 10 dejecções diárias (dia e noite), fezes gordurosas com restos alimentares sugestivo de má absorção, por vezes com sangue e muco; e também anorexia. Já no início o quadro se enquadrava com a clínica de isquemia mesentérica crónica, embora o diagnóstico só tenha sido feito 9 anos depois dos primeiros sintomas. Aos 43 anos apresenta um quadro mais exuberante associado a uma desnutrição e emagrecimento marcados, com um IMC de $15,8\text{Kg/m}^2$, que levaram ao seu internamento. No decorrer deste internamento é pedido um AngioTAC abdominal e é então diagnosticada a isquemia mesentérica crónica. À angiografia a crossa da artéria mesentérica superior apresentava 71% de diâmetro estenosado ao longo de 18,4mm de comprimento. Embora provável não é possível afirmar, com certeza, que a estenose já estaria presente no início do quadro clínico da doente há 9 anos atrás, uma vez que nunca foram realizados AngioTACs anteriormente dado à sua baixa suspeita clínica; embora o mais provável, dado a dimensão da estenose, seja tratar-se de um processo com vários anos de evolução.

Conclusão

Apesar de toda a pesquisa efectuada não foram encontrados dados objectivos e específicos já relatados que descrevessem a associação da isquemia mesentérica crónica como sendo um efeito adverso tardio do consumo abusivo de derivados de anfetaminas. No entanto, foram encontrados vários relatos da sua associação com eventos isquémicos intestinais agudos devido aos seus efeitos laterais vasoconstritores. [18, 19, 25, 27, 28] Na doente em questão o único factor de risco para isquemia mesentérica crónica era o tabagismo, daí ponderarmos que também pudesse haver um papel etiológico do consumo abusivo de derivados de anfetaminas na adolescência da paciente em causa. Dado este ser o primeiro artigo a descrever este tipo de associação, equaciona-se que episódios repetidos de vasoespasmo levem a lesão endotelial e favoreçam o aparecimento de aterosclerose precoce. Assim é necessário rever os consumidores crónicos deste tipo de fármacos e estar atento a possíveis complicações vasculares precoces.

É também pertinente referir que com o aumento do consumo de derivados de anfetaminas, os médicos devem estar informados dos seus efeitos adversos. Na pesquisa realizada foi possível identificar relativamente poucos casos de isquemia e enfarte intestinal agudo induzido por derivados de anfetaminas. [18, 19, 25, 28] Esta ocorrência é muito menos comum do que os eventos cardiovasculares descritos na literatura associados ao seu consumo. [26, 29-38] Daí que os médicos devem estar cientes do seu potencial para originar isquemia intestinal aguda e, por esta razão, deve ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer paciente, jovem ou adulto, com dor abdominal e diarreia sanguinolenta que se suspeite do consumo de cocaína ou de derivados de anfetaminas. [18-21]

Com o estudo deste caso também é possível constatar que uma boa história clínica e um bom exame físico são da máxima importância para obter toda a informação clínica relevante do doente. Neste caso o consumo abusivo de anfetaminas e a isquemia mesentérica crónica só foram descobertos durante o internamento.

Bibliografia:

1. Moawad J, G.B., *Chronic mesenteric ischemia. Clinical presentation and diagnosis*. Department of Surgery, University of Chicago, Illinois, USA., (PubMed).
2. Poole JW, S.R., Boley SJ, *Hemodynamic basis of the pain of chronic mesenteric ischemia*. PubMed.
3. Reinus JF, B.L., Boley SJ, *Ischemic diseases of the bowel*. Montefiore Medical Center, Bronx, New York., (PubMed).
4. Wilson DB, M.K., Craven TE, Ayerdi J, Edwards MS, Hansen KJ, *Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly americans*. Division of Surgical Sciences, Section on Vascular and Endovascular Surgery, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA., 2006(Arch Intern Med. 2006;166(19):2095. PubMed).
5. Cademartiri F, P.A., Maffei E, Martini C, MalagòR, Belgrano M, La Grutta L, Bartolotta TV, Luccichenti G, Midiri M, Raaijmakers R, Mollet N, Zompatori M, Crisi G, *Noninvasive evaluation of the celiac trunk and superior mesenteric artery with multislice CT in patients with chronic mesenteric ischaemia*. Dipartimento di Diagnostica per Immagine, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma, Italy., (adiol Med. 2008;113(8):1135.PubMed).
6. Savastano S, T.S., CorràS, Fantozzi O, Miotto D, *Multislice CT angiography of the celiac and superior mesenteric arteries: comparison with arteriographic findings*. Radiol Med. 2002;103(5-6):456., 2002(Servizio di Radiologia, Ospedale di Cittadella, Padova, Italy.PubMed).
7. Atkins, M.D., et al., *Surgical revascularization versus endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: a comparative experience*. Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter, 2007.
8. Biebl M, O.W., Paz-Fumagalli R, McKinney JM, Hakaim AG, *Surgical and interventional visceral revascularization for the treatment of chronic mesenteric ischemia--when to prefer which?* World J Surg. 2007;31(3):562., 2007(Section of Vascular Surgery, Department of Surgery, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida 32224, USA.PubMed).
9. Shanley CJ, O.C., Zelenock GB, *Bypass grafting for chronic mesenteric ischemia*. Surg Clin North Am. 1997;77(2):381., (Section of Vascular Surgery, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, USA.PubMed).
10. Waybill PN, E.N., *Use of a Palmaz stent deployed in the superior mesenteric artery for chronic mesenteric ischemia*. J Vasc Interv Radiol. 1997;, (Department of Radiology, Pennsylvania State University Hospital, Hershey 17033, USA. PubMed).
11. Yamakado K, T.K., Nomura Y, Kato N, Hirano T, Matsumura K, Nakagawa T, Yuasa H, Yada I, *Relief of mesenteric ischemia by Z-stent placement into the superior mesenteric artery compressed by the false lumen of an aortic dissection*. Cardiovasc Intervent Radiol. 1998;21(1):66., (Department of

- Radiology, Mie University School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu Mie, 514, Japan.).
12. Carvalho M, C.H., Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, et al., *Toxicity of amphetamines: an update*. Arch Toxicol., Mar 6 2012.
 13. Mosby's Drug Consult 2002. New York: Elsevier Science; 2002.
 14. Chiang WK, G.L., *Amphetamines*. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Norwalk, Calif: Appleton and Lange, 1994: p. 863-873.
 15. Young R., D.N., Elder E., Dumas D., Glennon RA., *Clobenzorex: Evidence for Amphetamine-Like Behavioral Actions*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1999;56 (2):311-316.
 16. Valtier S, C.J., *Metabolic production of amphetamine following administration of clobenzorex*. J Forensic Sci 1999;44(1):17-22.
 17. Baden K., V.S., Cody JT. , *Metabolic Production of Amphetamine Following Multidose Administration of Clobenzorex*. J Anal Tox, 1999;23:511-516
 18. Johnson TD, B.M., *Methamphetamine-induced ischemic colitis*. J Clin Gastroenterol. - Division of Gastroenterology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City 84132.13(6):687-9, 1991.
 19. Beyer KL, B.J., Butt JH., *Ischemic colitis associated with dextroamphetamine use*. J Clin Gastroenterol. 1991 Apr;13(2):198-201 - Department of Medicine, University of Missouri School of Medicine, Columbia.
 20. Boutros HH, P.S., Chakrabarti S., *Cocaine-induced ischemic colitis with small-vessel thrombosis of colon and gallbladder*. J Clin Gastroenterol; 24(1):49-53. - Department of Pathology, University Hospital, University of Western Ontario, London, Canada., 1997.
 21. Linder JD, M.K., Raijman I, Johnson L, Lazenby AJ, Wilcox CM., *Cocaine-associated ischemic colitis*. South Med J; 93(9):909-13 - Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, USA., 2000.
 22. Karch SB, S.B., Ho CH., *Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles*. J Forensic Sci., (1999;44:359-368.).
 23. AK., C., *Ice: a new dosage form of an old drug*. Science. 1990;249:631-634.
 24. Kelley MA, G.P., Mirza D., *The role of drugs in the etiology of stroke*. Clin Neuropharmacol. 1992;15:249-275.
 25. Citron BP, H.M., McCarron MM, Lundberg GD., *Necrotizing angitis associated with drug abuse*. N Engl J Med. 1970;283:1003-1011.
 26. Perez JA, A.E., Strategos S., *Methamphetamine-related stroke: four cases*. J Emerg Med. 1999;17:469-471.
 27. Temple A Brannan, M., Suganthi Soundararajan, MD, and Bruce L Houghton, MD, *Methamphetamine-Associated Shock With Intestinal Infarction*. MedGenMed. 2004; 6(4): 6. - Department of Internal Medicine, Division of

- General Internal Medicine, Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska,; 2004.
28. Herr RD, C.E., *Acute transient ischemic colitis after oral methamphetamine ingestion*. Am J Emerg Med. 1991;9:406-409.
 29. Brennan K, S.S., Elhendy A., *Coronary artery rupture associated with amphetamine abuse*. Cardiol Rev. 2004;12:282-283. [PubMed].
 30. Wijetunga M, S.T., Lindsay J, Schatz I. , *Crystal methamphetamine-associated cardiomyopathy: tip of the iceberg?* J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41:981-986. [PubMed].
 31. Hung MJ, K.L., Cherng WJ., *Amphetamine-related acute myocardial infarction due to coronary artery spasm*. Int J Clin Pract. 2003;57:62-64. [PubMed].
 32. Costa GM, P.C., Bresciani B, Tumscitz C, Gentile M, Bugiardini R. , *Acute myocardial infarction caused by amphetamines: a case report and review of the literature*. Ital Heart J. 2001;2:478-480. [PubMed].
 33. Waksman J, T.R.J., Bodor GS, Daly FF, Jolliff HA, Dart RC. , *Acute myocardial infarction associated with methamphetamine use*. Mayo Clin Proc. 2001;76:323-326. [PubMed].
 34. Huang CN, W.D., Chen KS., *Acute myocardial infarction caused by transnasal inhalation of amphetamine*. Jpn Heart J. 1993;34:815-818. [PubMed].
 35. Ragland AS, I.Y., Arsuna EL., *Myocardial infarction after amphetamine use*. Am Heart J. 1993;125:247-249. [PubMed].
 36. Hong R, M.E., Nur K., *Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine*. JAMA. 1991;265:1152-1154. [PubMed].
 37. Turnipseed SD, R.J., Kirk JD, Diercks DB, Amsterdam EA., *Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use*. J Emerg Med. 2003;24:269-273.
 38. Wijetunga M, B.R., Lindsay J, Karch S., *Acute coronary syndrome and crystal methamphetamine use: a case series*. Hawaii Med J. 2004;63:8-13,25. [PubMed].
-

Agradecimentos

Aos meus Pais, pela educação e por todas as oportunidades que me proporcionaram sempre!

À minha Irmã, pela paciência e boa disposição.

Ao Dr. António Marinho pelo exemplo de médico: atento, curioso, pioneiro, com o pensamento aberto a novas ideias...

Ao ICBAS, ao CHP e aos seus Profissionais pelo tempo dedicado ao ensino.

Aos meus Colegas que tornaram esta viagem tão agradável.

A todos o meu muito obrigado por me terem ajudado a chegar até aqui...

Nuno Lareiro...