



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GUILHERME RIBEIRO SILVA SERAFIM SANTOS

***O papel da cápsula endoscópica no tratamento de doentes  
referenciados para o estudo de hemorragia digestiva de causa  
obscura***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR PEDRO NARRA FIGUEIREDO

MARÇO / 2017

# ÍNDICE

RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS .....	6
INTRODUÇÃO .....	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
Recolha de dados e seleção da amostra .....	8
Variáveis em estudo.....	8
Análise estatística .....	11
RESULTADOS.....	12
Análise descritiva .....	12
Comparações e associações entre grupos .....	15
DISCUSSÃO .....	22
CONCLUSÃO .....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXOS .....	

## RESUMO

**Introdução:** A HDCO é uma hemorragia digestiva que permanece não esclarecida após endoscopia digestiva alta e colonoscopia. A cápsula endoscópica é o exame de primeira linha para investigar hemorragia digestiva de causa obscura (HDCO).

**Objetivo:** Investigar qual o impacto da cápsula endoscópica na escolha de tratamentos específicos para os doentes referenciados para o estudo de HDCO.

**Métodos:** Fez-se um estudo retrospectivo num único centro com uma coorte de 134 doentes referenciados para estudo de HDCO patente ou oculta com cápsula endoscópica. Utilizaram-se os processos clínicos dos doentes e posteriormente estes foram contactados telefonicamente. Recolheram-se dados demográficos, antecedentes pessoais, o resultado do exame com cápsula endoscópica, os tratamentos específicos realizados e as recidivas da HDCO.

**Resultados:** A amostra final era constituída por 134 indivíduos, 67 (50%) do sexo masculino, com uma mediana de idade de 70 anos (amplitude interquartil 78 – 56), 56 (41,8%) indivíduos com HDCO patente e 78 (58,2%) com HDCO oculta. A cápsula endoscópica teve resultados positivos, duvidosos e negativos em 45 (33,6%), 55 (41%) e 34 (25,4%) doentes, respetivamente. A lesão mais encontrada foi angiodisplasia em 52 (38,8%) doentes. O tempo de *follow up* teve uma mediana de 34 meses. Após o exame, 102 (79,7%) doentes realizaram tratamento de suporte, 73 (57,9%) tratamento específico e 54 (42,5%) tratamento invasivo. Globalmente 83 (63,4%) doentes tiveram recidiva da HDCO. Verificou-se uma associação significativa entre o resultado da cápsula endoscópica e a realização de tratamentos específicos, com 77,3% dos doentes com resultado positivo a fazer tratamento específico contra apenas 36,7% dos com resultado negativo. Também se verificou uma associação significativa entre a forma de apresentação da HDCO e o tratamento invasivo, sendo que 53,7% dos doentes com HDCO patente fizeram tratamento invasivo contra apenas

34,2% dos que tinham HDCO oculta. Os doentes que tiveram recidiva da HDCO eram significativamente mais velhos. Não se encontraram associações significativas entre o resultado da cápsula endoscópica e as recidivas, no entanto, no grupo com HDCO oculta e quando apenas consideradas as angiodisplasias verificou-se que a sua presença estava associada a uma taxa de recidiva sob a forma de anemia significativamente maior.

**Conclusão:** A capsula endoscópica é uma ótima ferramenta diagnóstica e tem um impacto significativo na escolha de tratamentos específicos dos doentes com HDCO. Apesar disto não se associa a menores taxas de recidiva nestes doentes.

**Palavras-chave:** cápsula endoscópica, tratamentos específicos, hemorragia digestiva de causa obscura, anemia ferropénica, angiodisplasia, impacto clínico

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) is bleeding originating in the gastrointestinal tract that remains unexplained after negative esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy. Capsule endoscopy is the first line diagnostic tool for OGIB.

**Objective:** To investigate the impact of capsule endoscopy in the specific clinical management of patients referred for OGIB.

**Methods:** A retrospective single center study was carried out on a cohort of 134 patients referred for capsule endoscopy examination due to overt OGIG or occult OGIB. The data from their clinical charts was gathered and later the patients were contacted by phone. We collected demographic data, relevant personal history, results of the capsule endoscopy exam, the specific treatments and relapses of the OGIB.

**Results:** A total of 134 individuals were studied. 67 (50%) patients were male, the median age was 70 years (interquartile range 78 – 56), 56 (41,8%) individuals had overt OGIB and 78 (58,2%) had occult OGIB. The CE exam yielded positive, suspicious and negative results in 45 (33,6%), 55 (41%) and 34 (25,4%) patients respectively. The commonest lesion was angiodisplasia in 52 (38,8%) patients. The median follow up time was 34 months. After the exam 102 (79,7%) patients received support treatment, 73 (57,9%) received specific treatment and 54 (42,5%) received invasive treatment. Overall a total of 83 (63,4%) patients had a relapse of the OGIB. There was a significant association between the result of the capsule endoscopy and the employment of specific treatments with 77,3% patients with a positive capsule endoscopy having specific treatment in opposition to only 36,7% of patients with a negative capsule endoscopy. There was also a significant association between the presentation of OGIB and invasive treatment with 53,7% of overt OGIB patients receiving invasive treatment and just 34,2% of occult OGIB patients. The patients who had relapse of the OGIB were significantly older. There were no significant associations between relapses

and the result of the capsule endoscopy examination however, when considering only the occult OGIB patients presence of angiodisplasia was associated with significantly higher relapse of anemia.

**Conclusion:** Capsule endoscopy is a great diagnostic tool and has a significant impact in the choice of specific treatment in patients with OGIB. Despite that it has little impact on the rate of relapse on these patients.

**Keywords:** capsule endoscopy, specific treatment, obscure gastrointestinal bleeding, iron deficiency anemia, angiodisplasia, clinical impact

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

AIQ – Amplitude interquartil

CE – Cápsula endoscópica

EDA – Endoscopia digestiva alta

EDB – Enteroscopia com duplo balão

FA – Fibrilhação auricular

HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura

IC – Intervalo de confiança

PSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes

## INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva de causa obscura (HDCO) define-se como uma hemorragia do trato gastrointestinal que permanece ou recidiva sem etiologia esclarecida após endoscopia digestiva alta (EDA) colonoscopia negativas. A HDCO pode ainda ser dividida em oculta ou patente conforme a apresentação: a HDCO patente apresenta-se com melena ou hematoquézia e a HDCO oculta como anemia ferropénica ou pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) positivo. (1) Recentemente surgiu o conceito de hemorragia digestiva média que se define como hemorragia digestiva com origem entre a papila de Vater e a válvula ileocecal. (2) Desde que foi apresentada, no ano 2000, a cápsula endoscópica (CE) revolucionou o estudo do intestino delgado permitindo obter imagens deste segmento do tubo digestivo com mínimo desconforto para o doente. (3) A CE é o exame de primeira linha para o estudo de uma HDCO. (4,5)

Em Portugal a prevalência de anemia na população geral é de 19,9% e a anemia ferropénica é a principal causa. (6) Para uma anemia ferropénica deve haver uma investigação completa do doente antes do exame com CE. Está recomendado colher uma história clínica completa (incluindo medicação, história hemorrágica, história familiar comorbilidades e história ginecológica em mulheres pré-menopáusicas), realizar EDA e colonoscopia com ileoscopia, excluir doença celíaca através de testes serológicos ou anatomopatológicos e fazer *screening* para doenças do foro hematológico que possam justificar a anemia. Se esta investigação inicial não encontrar nenhuma causa que justifique a anemia está então recomendado fazer o estudo do intestino delgado. (1,4,5)

Apesar de ter uma elevada acuidade diagnóstica o impacto da CE no tratamento e nos *outcomes* dos doentes com HDCO permanece pouco elucidada. (5)

Este estudo tem como objetivo determinar a relevância da CE para produzir achados que resultem em terapêuticas específicas, em doentes com HDCO oculta ou patente.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Recolha de dados e seleção da amostra**

Fez-se um trabalho retrospectivo, num único centro, com uma coorte de 145 pacientes com HDCO oculta ou patente e que fizeram CE nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Setembro de 2011 e Dezembro de 2015. Em primeiro lugar consultaram-se os processos clínicos dos doentes que posteriormente foram contactados telefonicamente para completar as informações em falta. Assume-se que todos os doentes fizeram um seguimento completo com história clínica, exame físico, análises laboratoriais, EDA e colonoscopia sem se descobrir a causa da HDCO antes de realizar a CE.

Dos 145 doentes incluídos inicialmente no estudo foram excluídos 11 doentes trazendo a amostra para um total de 134 indivíduos. Dois doentes foram excluídos por falha técnica da CE, 7 não se conseguiram contactar telefonicamente após várias tentativas e 2 cujo processo clínico era inacessível no sistema informático.

### **Variáveis em estudo**

Avaliou-se para cada doente a forma de apresentação da HDCO. Por um lado, os doentes com melena ou hematoquézia dizem-se pertencer ao grupo da HDCO patente. Já os doentes com pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) positiva ou anemia pertencem ao grupo da HDCO oculta. O tempo de evolução da HDCO consistiu no tempo entre o diagnóstico e a realização da CE. Para a hemoglobina pré exame, considerou-se o valor de hemoglobina na data do diagnóstico ou o mais próximo possível dessa altura.

Em relação aos antecedentes pessoais de cada indivíduo avaliaram-se os seguintes parâmetros: antecedentes de cirrose hepática e de gastrectomia prévia, doença renal, doença cardíaca, doenças hematológicas e história medicamentosa. A doença renal foi dividida em

três categorias: creatinina abaixo de 1,2 mg/dl, creatinina acima de 1,2 mg/dl, ou se o doente fazia diálise independentemente da creatinina. Considerou-se a presença de doença cardíaca quando houvesse qualquer uma das seguintes: insuficiência cardíaca, patologia valvular, próteses valvulares, distúrbios do ritmo (particularmente fibrilhação auricular – FA) e doença coronária isquêmica. Na procura de doenças hematológicas foi dado ênfase a síndrome mielodisplásico, talassémias e neoplasias. Na medicação habitual de cada doente analisou-se toma de fármacos pro hemorrágicos, especificamente anticoagulantes e/ou antiagregantes (incluindo ácido acetilsalicílico em baixa dose), toma de ferro oral ou endovenoso e história de toma de anti inflamatórios não esteroides – AINE.

A enteroscopia por CE foi feita com a PillCam® SB2 ou SB3 (Given® Imaging Ltd.). A realização da CE foi efetuada após um jejum de 12 horas, sem preparação intestinal prévia. Foi usada, adicionalmente, a metoclopramida na dose de 10mg caso a CE permanecesse por mais de 1 hora na cavidade gástrica (avaliada através do Real Time Viewer, Given® Imaging). A informação digital gravada foi transferida para o computador e analisada através do Rapid® Software.

Na interpretação dos resultados da CE recorreu-se ao método proposto por Pennazio *et al.* (7) que divide os resultados em três categorias: positivos quando permitem explicar inequivocamente a anemia, duvidosos quando há lesões cuja ligação com a anemia possa ser questionada e por fim negativo quando não é encontrada nenhuma causa possível de anemia.

Ainda sobre a interpretação do exame, compilaram-se os dados sobre a limpeza intestinal em cada caso, classificando-a em boa, razoável e má. A variável presença de sangue no lúmen considerou-se positiva quando houvesse sangue vivo ou vestígios de hematina.

A localização dos achados foi registada e sistematizada com recurso ao método proposto por Gay *et al.* (8) No artigo propunham um método para determinar a via da

enteroscopia com base na localização dos achados na CE. Calculou-se o rácio (t) entre o tempo em que surge a lesão no vídeo e o tempo em que a CE chega ao cego. Quando  $t < 0,75$  é preferível uma abordagem anterógrada. Se  $t > 0,75$  a abordagem anal é a indicada. Neste estudo classificaram-se as lesões encontradas na CE em “ao alcance da EDA”, “ $t < 0,75$ ”, “ $t > 0,75$ ”, “cólón” e “lesões a mais do que um nível”. Para esse efeito contamos a lesão culpada ou todas as suspeitas.

Os principais *outcomes* medidos foram a necessidade de tratamento de suporte, as recidivas e os tratamentos específicos. Os tratamentos específicos dividiram-se em três modalidades: tratamento médico, cirúrgico e endoscópico. Usa-se também a denominação “tratamento invasivo” para referenciar o tratamento cirúrgico e o endoscópico. Do tratamento médico específico, considera-se positivo tratamento com antiparasitários, inibidores da bomba de prótons e ajuste da terapêutica anticoagulante e/ou antiagregante e exclui-se por outro lado tratamento com ferro oral ou endovenoso. O tratamento cirúrgico definiu-se como qualquer cirurgia dirigida ao tratamento das lesões encontradas na CE. Tratamentos endoscópicos específicos dividiram-se em três categorias: aqueles que aplicaram algum tipo de terapêutica, os que apenas biopsaram ou marcaram lesões e finalmente os que foram realizados mas sem se terem detetado alterações. O tratamento de suporte dividiu-se em duas categorias: toma ferro oral ou endovenoso e transfusões de concentrado eritrocitário. O tempo de *follow up* é o valor em meses desde a realização da CE até à altura da recolha dos dados (novembro 2016). Pesquisaram-se recidivas sob a forma de anemia e recidivas sob a forma de HDCO patente durante o *follow up*. A recidiva sob a forma de HDCO patente engloba a recidiva sob a forma de melena e a recidiva sob a forma de hematoquézia. Quando se diz recidiva qualquer está-se a referenciar as recidivas sob a forma de anemia e sob a forma de HDCO patente em conjunto. Consideraram-se para o estudo recidivas em qualquer altura do período de *follow up*.

## **Análise estatística**

A análise dos dados foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 21.0. Realizou-se uma análise descritiva das diferentes variáveis. A normalidade das variáveis idade, tempo de evolução, hemoglobina pré-exame, tempo de *follow up* e hemoglobina pós exame foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas com distribuição normal são apresentadas como média e desvio padrão, as variáveis quantitativas com distribuição não normal são apresentadas como mediana e amplitude interquartil (AIQ) e as variáveis qualitativas são apresentadas como frequência absoluta e frequência relativa.

As associações entre variáveis qualitativas foram analisadas utilizando o teste do qui quadrado ou o teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram analisadas, conforme a normalidade, com testes ANOVA, t-student ou Mann-Whitney U.

Para os testes estatísticos foi considerado um valor de  $p < 0,05$  como sendo estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Análise descritiva

As características demográficas e clínicas da amostra estão descritas no anexo 1 – tabela 1. Dos 134 doentes incluídos no estudo 67 (50,0%) eram do sexo masculino. Apresentavam uma mediana de idade de 70 anos (AIQ 78-56).

Clinicamente, à apresentação, 56 doentes (41,8%) apresentaram HDCO patente, dos quais 30 (53,6%) manifestaram melenas à apresentação e 26 (46,4%) hematoquézia. Os restantes 78 doentes (58,2%) apresentaram HDCO oculta, dos quais apenas 3 (3,8%) fizeram a CE sob indicação de PSOF positivo contra 75 (96,2%) por anemia ferropénica. O tempo de evolução da hemorragia tinha uma mediana de 12 meses (AIQ 33,5 – 6,5). A hemoglobina média à apresentação era de  $8,294 \pm 2,4082$  g/dl.

Na amostra total, verificou-se que 30 doentes (22,6%) apresentavam lesões na EDA e 26 doentes (20,3%) apresentavam lesões na colonoscopia, mas considerando-se como insuficientes para explicar o quadro clínico.

A medicação prévia dos doentes incluía antiagregantes, anticoagulantes ou ambos em 35 (26,3%), 28 (21,1%) e 4 (3,0%) indivíduos respetivamente. No que diz respeito ao tratamento de suporte feito antes do exame, 82 doentes (62,6%) receberam pelo menos uma transfusão de concentrado eritrocitário e 97 doentes (76,4%) realizaram terapêutica com ferro oral ou endovenoso.

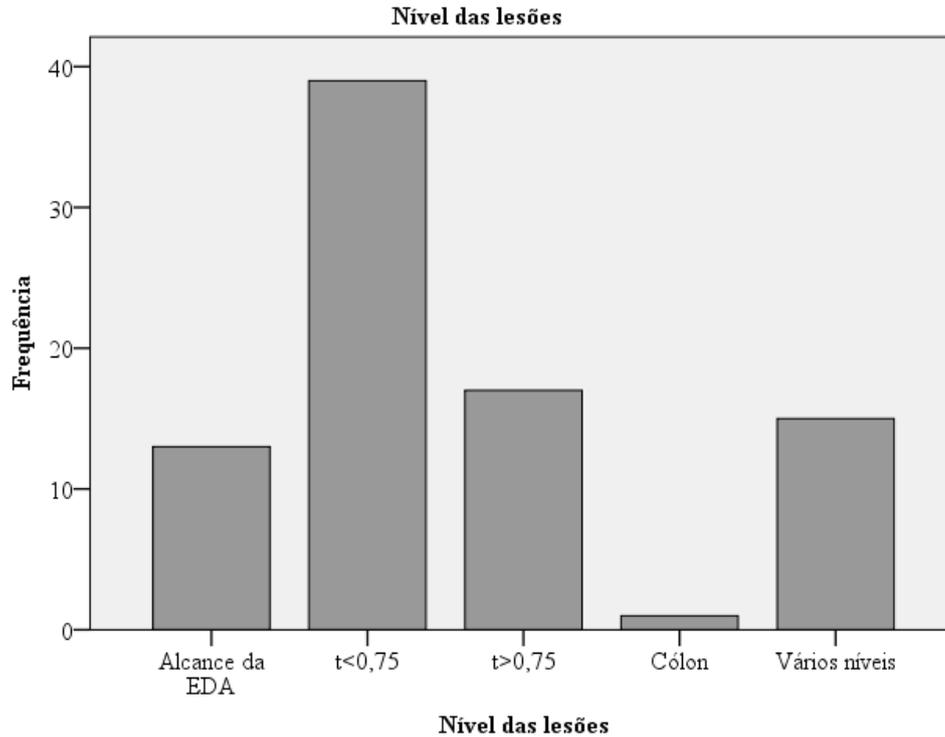
As comorbilidades mais frequentes eram doença cardiovascular em 60 (44,8%) indivíduos e doença renal crónica sendo que 23 (17,4%) doentes tinham creatinina acima de 1,2 mg/dl e 2 (1,5%) indivíduos estavam a fazer diálise.

Os resultados da CE estão descritos na tabela 1. A CE originou resultados positivos em 45 doentes (33,6%; intervalo de confiança – IC – 95%: 25,8% - 41,8%), duvidosos em 55

doentes (41,0%, IC 95%: 32,3% - 48,9%) e negativos em 34 (25,4%, IC 95%: 18,2% - 33,1%). De todos os exames verificou-se que em 25 (19,4%) não se conseguiu obter enteroscopia total e detetou-se sangue no lúmen em 33 casos (25,2%). O nível dos achados da CE está resumido no gráfico 1.

<b>Tabela 1 – Resultados do exame</b>				
<b>Característica</b>		<b>Amostra Total (n=134<sup>1</sup>)</b>	<b>HDCO patente (n=56<sup>1</sup>)</b>	<b>HDCO oculta (n=78<sup>1</sup>)</b>
<b>Enteroscopia total</b>	<b>Sim</b>	104 (80,6%)	40 (74,1%)	64 (85,3%)
	<b>Não</b>	25 (19,4%)	14 (25,9%)	11 (14,7%)
<b>Limpeza intestinal</b>	<b>Boa</b>	25 (25,3%)	9 (23,7%)	16 (26,2%)
	<b>Razoável</b>	41 (41,4%)	15 (39,5%)	26 (42,6%)
	<b>Má</b>	33 (33,3%)	14 (36,8%)	19 (31,1%)
<b>Classificação do resultado da CE</b>	<b>Positivo</b>	45 (33,6%)	18 (32,1%)	27 (34,6%)
	<b>Duvidoso</b>	55 (41,0%)	22 (39,3%)	33 (42,3%)
	<b>Negativo</b>	34 (25,4%)	16 (28,6%)	18 (23,1%)
<b>Presença de sangue</b>	<b>Sim</b>	33 (25,2%)	14 (25,9%)	19 (24,7%)
	<b>Não</b>	98 (74,8%)	40 (74,1%)	58 (75,3%)

<sup>1</sup>Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor n devido a casos omissos. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura. EDA – Endoscopia digestiva alta. CE – Cápsula endoscópica. AINE – Anti inflamatório não esteroide.



**Gráfico 1** – Localização das lesões encontradas no exame. EDA – Endoscopia digestiva alta.

Os achados da CE estão resumidos na tabela 2. Os achados mais frequentes foram angiodisplasias em 52 (38,8%) doentes, seguidos de linfangiectasias em 48 (35,8%) doentes, erosões em 47 (35,1%) doentes e úlceras em 32 (23,9%). Tumores foram encontrados em 4 (3,0%) doentes.

<b>Tabela 2 – Tipos de achados da CE</b>			
<b>Tipo de lesão</b>	<b>Amostra Total (n=134)</b>	<b>HDCO patente (n=56)</b>	<b>HDCO oculta (n=78)</b>
<b>Lesões sangrantes</b>	13 (9,7%)	6 (10,7%)	7 (9,0%)
<b>Angiodisplasias</b>	52 (38,8%)	21 (37,5%)	31 (39,7%)
<b>Úlceras</b>	32 (23,9%)	13 (23,2%)	19 (24,4%)
<b>Tumores</b>	4 (3,0%)	3 (5,4%)	1 (1,3%)
<b>Erosões</b>	47 (35,1%)	20 (35,7%)	27 (34,6%)
<b>Pólipos</b>	8 (6,0%)	4 (7,1%)	4 (5,1%)
<b>Vasos mucosos dilatados</b>	14 (10,4%)	4 (7,1%)	10 (12,8%)
<b>Linfangiectasias</b>	48 (35,8%)	22 (39,3%)	26 (33,3%)
<b>Xantelasmas e xantomias</b>	19 (14,2%)	7 (12,5%)	12 (15,4%)

CE – Cápsula endoscópica. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.

No anexo 1 – tabela 2 – estão resumidos os dados do *follow up* dos doentes. O tempo de *follow up* tinha uma mediana de 34 meses (AIQ 47-16). Após a CE foi realizada terapêutica de suporte em 102 doentes (79,7%): 90 indivíduos (69,2%) realizaram terapêutica com ferro oral ou endovenoso e 54 (42,2%) receberam pelo menos uma transfusão de concentrado eritrocitário. Na amostra total, 73 (57,9%) doentes fizeram tratamento específico (médico, cirúrgico ou endoscópico). Tratamento invasivo foi feito por 54 doentes (42,5%). O tratamento cirúrgico foi feito por 14 doentes (10,9%) e a intervenção mais comum foi enterectomia segmentar em 7. Houve 49 (38,3%) doentes a realizar algum tipo tratamento endoscópico após a CE, mas só em 17 destes (17,2%) é que se aplicou de facto alguma terapêutica. Destes últimos 7 indivíduos realizaram EDA, 3 fizeram enteroscopia, 5 fizeram enteroscopia com duplo balão (EDB), 4 fizeram colonoscopia, 2 fizeram EDA e EDB e 1 fez EDA e colonoscopia. Na amostra total, 85 (63,4%) dos doentes tiveram recidiva da HDCO. Houve recidiva sob a forma de anemia em 74 (57,8%) doentes e recidiva sob a forma de HDCO patente em 28 (21,7%). A hemoglobina média pós exames era  $11,943 \pm 2,3955$  g/dl.

### **Comparações e associações entre grupos**

Observou-se que a idade para os indivíduos com HDCO patente (mediana 70,5 anos) não era significativamente diferente da idade dos indivíduos com HDCO oculta (mediana 69,5 anos);  $U = 1863,5$ ;  $p = 0,148$ .

Quanto ao tempo de evolução da HDCO, verificou-se que o grupo com HDCO oculta (mediana 23 meses) apresentou um tempo de evolução estatisticamente superior relativamente ao grupo com HDCO patente (mediana 7,5 meses);  $U = 955,5$ ,  $p < 0,001$ .

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre a hemoglobina pré exame entre os grupos com HDCO patente (mediana 7,4 g/dl) e oculta (mediana 8,6 g/dl);  $U = 1677,5$ ,  $p = 0,176$ .

Verificou-se que o consumo de fármacos pró hemorrágicos e a apresentação da HDCO estão associados: 34 (60,7%) dos doentes do grupo com HDCO patente tomavam fármacos pró hemorrágicos contra apenas 33 (42,9%) do grupo com HDCO oculta;  $\chi^2=(1, N=133)=4,126, p=0,042$ . Verificou-se existir associação estatisticamente significativa entre os grupos com HDCO patente e oculta no que diz respeito às transfusões de concentrado eritrocitário pré exame, sendo que dos doentes com HDCO patente, 45 (80,4%) receberam transfusões, e dos doentes com HDCO oculta foram apenas 37 (49,3%),  $\chi^2=(1, N=131)=13,180, p < 0,001$ . Quanto ao número de unidades transfundidas, verificou-se não existir diferença no número de unidades de concentrado eritrocitário transfundidas entre os grupos com HDCO patente e oculta,  $U = 503, p = 0,053$ .

Verificou-se não haver associação entre a apresentação da HDCO e a classificação do resultado da CE ( $\chi^2=(2, N=134)=0,520, p = 0,771$ ).

Comparou-se a média de idades entre os doentes que tinham e os que não tinham angiodisplasias na CE tendo-se verificado que os doentes com angiodisplasias eram significativamente mais velhos ( $71,56 \pm 14,817$  anos) do que os doentes que não tinham angiodisplasias ( $62,11 \pm 17,840$  anos),  $t(132) = 3,184, p = 0,002$ . Também se testou a associação entre a variável angiodisplasias e vários fatores dos antecedentes dos indivíduos. Os resultados estão resumidos no quadro 1. Existia associação com FA sendo que 14 (60,9%) dos doentes com FA tinham angiodisplasias e apenas 38 (34,2%) dos doentes sem FA tinham angiodisplasia ( $\chi^2=(1, N=134)=5,692, p=0,017$ ). Existia associação com doença renal crónica sendo que 16 (69,6%) dos doentes com creatinina acima de 1,2mg/dl tinham angiodisplasias contra apenas 34 (31,8%) dos doentes com creatinina abaixo de 1,2mg/dl ( $\chi^2=(1, N=130)=11,422, p=0,001$ ).

### Quadro 1 – Variáveis associadas à presença de angiodisplasias

- Toma de fármacos pró hemorrágicos (p = 0,176)
- Doença cardiovascular (p = 0,093)
- Insuficiência cardíaca (p = 0,609)
- **FA (p = 0,017)**
- Próteses valvulares cardíacas (p = 0,567)
- Patologia valvular cardíaca (p = 0,392)
- Doença coronária isquémica (p = 0,537)
- Forma de apresentação da HDCO (p = 0,793)
- **Doença renal crónica (p = 0,001)**

FA – Fibrilhação auricular. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.

Comparou-se a subida de hemoglobina, para os mesmos doentes, antes e após realização da CE. Verificou-se existir uma subida estatisticamente significativa entre a hemoglobina pré exame ( $8,294 \pm 2,4082$ ) e a hemoglobina pós exame ( $11,943 \pm 2,3955$ );  $t(121) = -12,965$ ,  $p < 0,001$ , representando uma subida média de 3,6 g/dl. Também se fez esta comparação dividindo a amostra em HDCO oculta e patente. No grupo com HDCO patente verificou-se que houve subida estatisticamente significativa entre a hemoglobina pré exame ( $8,153 \pm 2,7823$ ) e a hemoglobina pós exame ( $11,620 \pm 2,6814$ ) para os mesmos doentes;  $t(52) = -8,179$ ,  $p < 0,01$ , e no grupo com HDCO oculta também houve uma subida estatisticamente significativa entre a hemoglobina pré exame ( $8,404 \pm 2,0872$ ) e a hemoglobina pós exame ( $12,175 \pm 2,1554$ ) para os mesmos doentes;  $t(68) = -10,015$ ,  $p < 0,01$ .

Compararam-se as hemoglobinas pós exame entre os indivíduos com a classificação do resultado da CE positivo, duvidoso ou negativo. Verificou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas,  $F(2, 126) = 1,286$ ,  $p = 0,280$ .

Avaliou-se a associação entre a classificação do resultado da CE e os vários tipos de tratamento. Os resultados estão resumidos na tabela 4. Observa-se que fizeram tratamento de suporte 26 (83,9%) doentes com resultado negativo, 42 (79,2%) com resultado duvidoso e apenas 34 (77,3%) com resultado positivo na CE. No entanto esta associação não é

estatisticamente significativa,  $\chi^2$  (2,N=128) =0,500, p=0,779. Para o tratamento específico observa-se que os doentes que tiveram resultado positivo na CE fizeram tratamentos específicos com mais frequência: 34 (77,3%) dos doentes com resultado positivo fizeram tratamento específico, 28 (53,8%) dos doentes com resultado duvidoso e 11 (17,4%) dos que tinham resultado negativo. Esta associação é estatisticamente significativa ( $\chi^2$  (2,N=126) =12,677, p=0,002) e também se verifica quando dividimos a amostra em HDCO patente ( $\chi^2$  (2,N=53) =6,045, p=0,049) e HDCO oculta ( $\chi^2$  (2,N=73) =7,866, p=0,020). Na amostra total fizeram tratamento invasivo 27 (61,4%) doentes com resultado da CE positivo, 18 (35,3%) doentes com resultado duvidoso e 9 (28,1%) doentes com resultado negativo e esta associação é estatisticamente significativa ( $\chi^2$  = (2,N=127) =10,195, p=0,006). No entanto ao dividir a amostra em HDCO patente e oculta, verificamos que continua a haver associação entre o tratamento invasivo e a classificação do resultado para o grupo da HDCO patente ( $\chi^2$  (2,N=54) =6,323, p=0,042), mas não para o grupo da HDCO oculta. No grupo da HDCO oculta, apesar de 13 (50%) dos indivíduos com o resultado da CE positivo terem feito tratamento invasivo, 9 (30%) dos que tinham resultado duvidoso e apenas 3 (17,6%) dos que tinham resultado negativo, esta associação não é estatisticamente significativa ( $\chi^2$  (2,N=73) =5,186, p=0,075).

Tabela 4 – Associações entre tratamentos e resultado da CE						
Amostra total (n = 129 <sup>1</sup> )						
Resultado CE	Suporte		Específico		Invasivo	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Positivo</b>	34 (77,3%)	0,779	34 (77,3%)	<b>0,002</b>	27 (61,4%)	<b>0,006</b>
<b>Duvidoso</b>	42 (79,2%)		28 (53,8%)		18 (35,3%)	
<b>Negativo</b>	26 (83,9%)		11 (36,7%)		9 (28,1%)	

HDCO patente (n = 53 <sup>1</sup> )						
Resultado CE	Suporte		Específico		Invasivo	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Positivo</b>	11 (61,1%)	0,402	16 (88,9%)	<b>0,049</b>	14 (77,8%)	<b>0,042</b>
<b>Duvidoso</b>	12 (60,0%)		13 (61,9%)		9 (42,9%)	
<b>Negativo</b>	12 (80,0%)		7 (50,0%)		6 (40,0%)	
HDCO oculta (n = 76 <sup>1</sup> )						
Resultado CE	Suporte		Específico		Invasivo	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Positivo</b>	23 (88,5%)	0,922	18 (69,2%)	<b>0,020</b>	13 (50,0%)	0,075
<b>Duvidoso</b>	30 (90,9%)		15 (48,4%)		9 (30,0%)	
<b>Negativo</b>	14 (87,5%)		4 (25,0%)		3 (17,6%)	

<sup>1</sup> Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor de n devido a casos omissos. CE – Cápsula endoscópica. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.

Testou-se a associação entre a apresentação da HDCO e os vários tipos de tratamento. Os resultados estão resumidos na tabela 5. Não existia associação entre o tratamento específico e a apresentação da HDCO ( $\chi^2 = (1, N=126) = 3,745$ ,  $p=0,053$ ), no entanto entre as variáveis apresentação da HDCO e tratamento invasivo já existia associação com 29 (53,7%) dos doentes com HDCO patente a fazerem tratamento invasivo contra apenas 25 (34,2%) dos doentes com HDCO oculta ( $\chi^2 = (1, N=127) = 4,808$ ,  $p=0,028$ ). Havia também associação entre a apresentação da HDCO e o tratamento de suporte pós exame com 67 (89,3%) indivíduos com HDCO oculta a fazer tratamento de suporte e apenas 35 (66%) dos indivíduos com HDCO patente a fazer tratamento de suporte pós exame ( $\chi^2 (1, N=128) = 10,412$ ,  $p=0,001$ ). Isto significa que, neste estudo, os doentes com HDCO oculta fazem menos tratamentos invasivos e mais tratamento de suporte, pós exame, do que os com HDCO patente.

Tabela 5 – Diferenças de tratamento conforme a apresentação da HDCO				
Variável	HDCO oculta (n=75 <sup>1</sup> )	HDCO patente (n=53 <sup>1</sup> )	Total (n=128 <sup>1</sup> )	p
<b>Tratamento específico</b>	37 (50,7)	36 (67,9%)	73 (57,9%)	0,053
<b>Tratamento invasivo</b>	25 (34,2%)	29 (53,7%)	54 (42,5%)	<b>0,028</b>

Variável	HDCO oculta (n=75 <sup>1</sup> )	HDCO patente (n=53 <sup>1</sup> )	Total (n=128 <sup>1</sup> )	p
Tratamento de suporte	67 (89,3%)	35 (66,0%)	102 (79,7%)	<b>0,001</b>

<sup>1</sup> Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor de n devido a casos omissos. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.

Compararam-se as idades entre os indivíduos que tiveram recidivas e os que não tiveram. Na tabela 6 estão resumidos os resultados. Tanto para a amostra total como para o grupo com HDCO oculta, verificou-se que os indivíduos que tinham recidivas sob a forma de anemia eram significativamente mais velhos ( $p = 0,007$  e  $p = 0,001$  respetivamente). Na amostra total e no grupo com HDCO patente não se encontraram diferenças estatisticamente significativas, entre as idades dos indivíduos que tinham tido recidiva sob a forma de HDCO patente e os que não tiveram ( $p = 0,321$  e  $p = 0,895$  respetivamente).

Tabela 6 – Diferenças de idade conforme as recidivas				
Amostra total (n = 129 <sup>1</sup> )				
Tipo de recidiva		Idade (Md)	Teste utilizado	p
Qualquer recidiva	Sim	71	Mann Whitney U	<b>0,009</b>
	Não	62		
Recidiva sob a forma de HDCO patente	Sim	71	Mann Whitney U	0,321
	Não	68,5		
Recidiva sob a forma de anemia	Sim	72	Mann Whitney U	<b>0,007</b>
	Não	62		
Grupo com HDCO patente (n = 53 <sup>1</sup> )				
Tipo de recidiva		Idade (M)	Teste utilizado	p
Qualquer recidiva	Sim	68,39	t Student para amostras independentes	0,531
	Não	65,00		
Recidiva sob a forma de HDCO patente	Sim	66,85	t Student para amostras independentes	0,895
	Não	67,55		
Recidiva sob a forma de anemia	Sim	69,33	t Student para amostras independentes	0,343
	Não	64,37		

Grupo com HDCO oculta (n = 77 <sup>1</sup> )				
Tipo de recidiva		Idade (Md)	Teste utilizado	p
Qualquer recidiva	Sim	71,5	Mann Whitney U	0,001
	Não	59		
Recidiva sob a forma de HDCO patente	Sim	75	Mann Whitney U	0,198
	Não	68		
Recidiva sob a forma de anemia	Sim	72	Mann Whitney U	0,001
	Não	56,50		

<sup>1</sup> Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor de n devido a casos omissos. Md – Mediana. M – Média. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.

Verificou-se se existia associação entre os tratamentos efetuados e as recidivas. Os resultados estão resumidos no anexo 2 – tabela 1. Verificou-se que o tratamento de suporte estava associado a uma maior taxa de recidiva sob a forma de anemia na amostra total ( $p < 0,001$ ), no grupo com HDCO patente ( $p = 0,009$ ) e no grupo com HDCO oculta ( $p = 0,014$ ). Também se verificou que o tratamento específico e o tratamento invasivo estavam ambos associados a maior taxa de recidivas sob a forma de HDCO patente no grupo com HDCO patente

Testou-se a associação entre a presença de angiodisplasias na CE e os vários tipos de recidiva. Os resultados estão resumidos no anexo 2 - tabela 2. Verificou-se que a presença de angiodisplasias está fortemente associada a maior incidência recidivas sob a forma de anemia tanto na amostra total ( $\chi^2=(1,N=128)=4,997$ ,  $p=0,025$ ) como no grupo da HDCO oculta ( $\chi^2=(1,N=77)=5,625$ ,  $p=0,018$ ). Quem tem angiodisplasias tem um *odds ratio* – OR – de ter recidiva sob a forma de anemia de 2,333 (IC 95%: 1,102 – 4,941) na amostra total e 3,5 (IC 95%: 1,209 – 10,135) no grupo com HDCO oculta.

Analisaram-se as associações entre a classificação do resultado da CE e as recidivas. Não se encontraram nenhuma associações significativas conforme se pode ver no anexo 2 – tabela 3.

## DISCUSSÃO

Neste trabalho não se encontraram diferenças significativas de idade entre o grupo com HDCO oculta e patente o que confirma o encontrado por outros estudos. (9–12) Verificamos que o tempo de evolução da HDCO era significativamente mais longo nos doentes com HDCO oculta do que nos com HDCO patente tal como foi constatado por um estudo de Estévez *et al.* (11) Isto pode ser causado, entre outras coisas, pelo facto de alguns doentes com HDCO patente realizarem a CE de forma urgente durante o internamento em que ocorreu o episódio de hemorragia e, após os exames endoscópicos iniciais, não encontrarem a causa desta. Também se trata de um quadro com necessidade de intervenção mais rápida, contrariamente à anemia que, em muitos casos, pode ser controlada empiricamente com tratamento de suporte. Não foram encontradas diferenças nas hemoglobinas pré exame dos grupos com HDCO patente e oculta tal como reportado noutros estudos. (9,11,12)

No nosso estudo verificamos que os doentes com HDCO patente necessitavam mais frequentemente de transfusões de concentrado eritrocitário relativamente aos doentes com HDCO oculta, o que está de acordo com a literatura. (11,12) O número de unidades transfundidas entre grupos não foi estatisticamente diferente tal como relatado num outro estudo. (11) No entanto apesar de Cañas-Venturas *et al.* terem encontrado diferenças nas necessidades transfusionais, relataram diferenças significativas no número de unidades transfundidas entre grupos. (9) Com uma série maior de doentes seria possível esclarecer esta incongruência.

Os nossos resultados demonstraram diferenças significativas na toma de fármacos pró hemorrágicos entre o grupo com HDCO patente e o grupo com HDCO oculta, contrariamente ao encontrado por outros autores. (9) Esta diferença pode ser explicada pelas dimensões reduzidas da amostra de ambos os estudos. Katsinelos *et al.* apenas analisaram a toma de

antiagregantes e não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos na toma destes medicamentos. (10)

No presente estudo a CE teve resultados positivos, duvidosos ou negativos em 45 (33,6%; IC 95%: 25,8% - 41,8%), 55 (41,0%; IC 95%: 32,3% - 48,9%) e 34 (25,4%; IC 95%: 18,2% - 33,1%) doentes, respetivamente. Estes resultados são diferentes relativamente aos obtidos por Pennazio *et al.* que encontraram resultados positivos, duvidosos ou negativos em, respetivamente, 47%, 15% e 38% dos doentes. (7) No entanto é de referir que estes não estão incluídos nos intervalos de confiança do nosso estudo. O facto de termos encontrado uma proporção muito maior de casos duvidosos relativamente ao estudo mencionado poderá estar relacionado com a dificuldade de discernir retrospectivamente a significância das lesões encontradas nas imagens. Muitos artigos classificavam as lesões apenas em significativas, se permitiam explicar o quadro, ou não significativas. Desses, apresentaram resultados positivos em 44,4% a 68% dos exames. (9–11,13,14) Tendo em conta a heterogeneidade entre os sistemas de classificação do resultado da CE foi difícil fazer comparações com estes estudos.

A ausência de associação entre o modo de apresentação da HDCO e a classificação do resultado da CE parece sugerir que a HDCO patente não significa necessariamente maior probabilidade de ter resultado da CE positivo e há alguns autores que também não encontraram nenhuma associação entre estas variáveis. (9,11–13) Por outro lado, Lepileur *et al.* afirmaram que um episódio de HDCO patente era o mais forte preditor de um resultado positivo. (14) Esse estudo apresentava uma amostra bastante maior relativamente ao nosso (911 doentes) e sugeria que a explicação para a diferença era a possível existência de outras causas de perda crónica de sangue extra intestino delgado que levassem a mais resultados negativos em doentes com anemia ferropénica e suspeita de HDCO oculta. As diferenças podem advir também da diferença do sistema de classificação dos resultados da CE entre este

estudo e os restantes. Noutros dois estudos além da associação entre o resultado da CE e a apresentação da HDCO também se verificou que na HDCO patente havia mais resultados positivos quanto menos tempo tivesse passado entre o exame e o episódio de hemorragia. (7,10) Infelizmente, no nosso trabalho, não foi possível avaliar o tempo passado entre o episódio de HDCO patente e a realização do exame.

Os achados mais frequentes no exame foram angiodisplasias em 52 (38,8%) doentes. Este dado foi concordante com muitos outros estudos. (7,9–17) Os nossos resultados indicaram que as angiodisplasias eram mais prevalentes em indivíduos com doença renal crónica e FA. Além disso, os indivíduos com angiodisplasias tinham idade mais avançada, o que vai ao encontro do que foi relatado por Katsinelos *et al.* (17) No entanto, nesse artigo, os doentes com angiodisplasia tinham maior incidência de doença cardiovascular e de toma de clopidogrel e não existia qualquer associação com doença renal crónica. É possível que diferenças na amostra e nos métodos de colheita de dados tenham originado estes resultados. Por exemplo, no estudo supracitado de Katsinelos *et al.* só consideram doença renal crónica quando o doente está em hemodiálise ou diálise peritoneal tendo obtido uma proporção de 4,3% de doentes com doença renal crónica contra o que nós reportamos que é 18,9%.

No nosso estudo houve uma subida significativa da hemoglobina na coorte de 134 doentes na ordem dos 3,6 g/dl após um *follow up* com uma mediana de 34 meses (AIQ 47-16) tal como noutros artigos. (9,11,13) Nos grupos com HDCO patente e oculta também houve subida significativa tal como noutros artigos. (7) No entanto deve-se estudar esta variável com cuidado uma vez que não permite avaliar o doente ao longo do tempo mas sim em dois instantes isolados. Além disso não avalia por exemplo se o doente está a necessitar de tratamento de suporte com ferro para manter aquele valor de hemoglobina. Sendo assim os valores de hemoglobina devem ser integrados com as restantes informações.

Quanto à associação entre o resultado da CE e os tratamentos realizados concluímos que os doentes que tinham resultado positivo na CE faziam mais tratamento específico tanto no grupo com HDCO oculta como na coorte com HDCO patente. Estes achados são congruentes com outros estudos. (9,13,15) Os doentes com HDCO patente e com resultado positivo na CE também faziam mais tratamentos invasivos o que já não se verificava para o grupo com HDCO oculta. Isto é reforçado a seguir quando verificamos que os doentes com HDCO patente fazem tratamento invasivo com maior frequência do que os doentes com HDCO oculta. Verificou-se que o tratamento de suporte não tinha associação com o resultado da CE mas era feito mais vezes no grupo com HDCO oculta do que no grupo da HDCO patente.

As hemoglobinas após o período de *follow up* dos doentes com classificação do exame positivo, duvidoso e negativo não eram significativamente diferentes neste estudo. Além disso não havia qualquer associação entre a classificação do resultado da CE e as recidivas sob a forma de HDCO patente ou anemia. Portanto apesar de ter levado a tratamentos diferentes entre os grupos, a CE não parece ter um impacto significativo nos *outcomes* dos doentes envolvidos. Isto é corroborado por vários estudos, (9) incluindo um que só estudou uma coorte com HDCO oculta. (15) Hindryckx *et al.* chegaram a uma conclusão semelhante e puseram a hipótese de um resultado negativo na CE selecionar os doentes que têm mais probabilidade de resolução espontânea da anemia assim levando a resultados finais idênticos. (13) Mas, por exemplo, no estudo de Apostolopoulos *et al.* que analisou só doentes com HDCO oculta referiram que havia resolução da anemia mais frequentemente em doentes com resultado positivo da CE apesar de também ter havido resolução completa em 68,2% dos doentes com resultado da CE negativa. (16) Holleran *et al.*, com uma coorte de doentes com HDCO oculta, também referem iguais taxas de resolução da anemia quer houvesse resultado positivo ou negativo na CE e que provavelmente os resultados da CE não são preditivos de

um *outcome* favorável ou não. (15) O facto de este estudo ter sido feito num hospital diferenciado faz com que os doentes com HDCO oculta já se apresentem com anemias arrastadas e resistentes ao tratamento e que mesmo com terapêutica médica e endoscópica otimizada sejam mais difíceis de tratar. A angiodisplasia intestinal, que foi a lesão mais comumente encontrada no nosso estudo, também é uma entidade clínica com uma história natural complexa e que ainda está mal caracterizada. (1)

Quanto às associações entre os tratamentos realizados e as recidivas, os resultados são mais difíceis de interpretar. Os tratamentos de suporte estavam sempre associados à recidiva sob a forma de anemia embora isto seja provocado por serem os doentes que têm recidiva da anemia os que necessitam de tratamento de suporte. Também os doentes com HDCO patente que foram submetidos a tratamento específico ou invasivo apresentaram mais recidivas sob a forma de HDCO patente. Aqui, provavelmente, o raciocínio anterior também se aplica. Quem teve recidiva da HDCO patente foi quem necessitou de tratamento específico ou invasivo. Devido a este efeito obtivemos resultados contrários a outro artigo com uma coorte de doentes com HDCO patente em que referiam a ausência de tratamento como um fator preditor de ressangramento. (17)

Neste trabalho a angiodisplasia estava associada à recidiva sob a forma de anemia no grupo com HDCO oculta com um *odds ratio* de 2,333. Também se verificou que nos doentes com HDCO oculta quem apresentou recidiva sob a forma da anemia tinha uma idade superior.

Este trabalho teve algumas limitações que deverão ser tomadas em conta. Em primeiro lugar, são de referir as limitações inerentes a um trabalho retrospectivo. Foi difícil obter todos os dados referentes ao *follow up* dos doentes após a CE. Os dados recolhidos telefonicamente não são totalmente fiáveis. O facto de se tratar de um trabalho unicêntrico e da amostra utilizada ter dimensões reduzidas também reduz o impacto das conclusões que foram tiradas.

São necessários mais estudos nesta área para aperfeiçoar os resultados aqui obtidos e permitir perceber melhor o impacto da CE na escolha de tratamentos para os doentes com HDCO patente e oculta. Estudos com desenhos longitudinais seriam os ideais para estudar melhor a relação entre a realização da CE e os tratamentos efetuados.

## **CONCLUSÃO**

A CE continua a ser um ótimo método diagnóstico pela sua tolerabilidade e acuidade diagnóstica. Os seus resultados levam frequentemente a tratamentos específicos embora esses tratamentos não tenham muito impacto a longo prazo nas recidivas dos doentes com HDGO. No entanto são necessários mais estudos para entender a influência de outros fatores da história destes doentes particularmente os que têm quadros arrastados e refratários ao tratamento.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1697–717.
2. Hayashi Y, Yamamoto H, Yano T, Sugano K. Review: Diagnosis and management of mid-gastrointestinal bleeding by double-balloon endoscopy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009 Mar;2(2):109–17.
3. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000 May 25;405(6785):417.
4. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011 Oct 1;60(10):1309–16.
5. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015 Apr;47(4):352–76.
6. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J*. 2016 Apr;46(4):470–8.
7. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):643–53.
8. Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy*. 2006 Jan;38(1):49–58.
9. Cañas-Ventura A, Márquez L, Bessa X, Dedeu JM, Puigvehí M, Delgado-Aros S, et al.

- Outcome in obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2013 Nov 16;5(11):551–8.
10. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Terzoudis S, Patsis I, Fasoulas K, Katsinelos T, et al. Diagnostic yield and clinical impact of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding during routine clinical practice: a single-center experience. *Med Princ Pract.* 2011;20(1):60–5.
  11. Estévez E, González-Conde B, Vázquez-Iglesias JL, de Los Angeles Vázquez-Millán M, Pértega S, Alonso PA, et al. Diagnostic yield and clinical outcomes after capsule endoscopy in 100 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Aug;18(8):881–8.
  12. Sheibani S, Levesque BG, Friedland S, Roost J, Gerson LB. Long-term impact of capsule endoscopy in patients referred for iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci.* 2010 Mar;55(3):703–8.
  13. Hindryckx P, Botelberge T, De Vos M, De Looze D. Clinical impact of capsule endoscopy on further strategy and long-term clinical outcome in patients with obscure bleeding. *Gastrointest Endosc. Elsevier;* 2008 Jul 7;68(1):98–104.
  14. Lepileur L, Dray X, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Grigioni S, Chaput U, et al. Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule enteroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol. Elsevier Inc.;* 2012 Dec;10(12):1376–80.
  15. Holleran GE, Barry SA, Thornton OJ, Dobson MJ, McNamara DA. The use of small bowel capsule endoscopy in iron deficiency anaemia: low impact on outcome in the medium term despite high diagnostic yield. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;25(3):327–32.
  16. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, Giannakouloupoulou E, Alexandrakis G,

Kalantzis C, et al. The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2006 Nov;38(11):1127–32.

17. Katsinelos P, Lazaraki G, Gkagkalis A, Gatopoulou A, Patsavela S, Varitimiadis K, et al. The role of capsule endoscopy in the evaluation and treatment of obscure-overt gastrointestinal bleeding during daily clinical practice: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Jul;49(7):862–70.

# **ANEXO 1**

**Estatísticas descritivas**

Anexo 1: Estatísticas descritivas

<b>Tabela 1 – Características clínicas e demográficas da amostra</b>				
<b>Característica</b>		<b>Amostra Total (n=134<sup>1</sup>)</b>	<b>HDCO patente (n=56<sup>1</sup>)</b>	<b>HDCO oculta (n=78<sup>1</sup>)</b>
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	67 (50,0%)	27 (48,2%)	40 (51,3%)
	<b>Feminino</b>	67 (50,0%)	29 (51,8%)	38 (48,7%)
<b>Idade (anos)</b>	<b>Md</b>	70	70,5	69,5
	<b>AIQ</b>	78 – 56	80,75 – 59	75,25 – 55
	<b>M</b>	65,78	67,91	64,24
	<b>DP</b>	17,303	18,235	16,550
	<b>Variação</b>	22 – 96	24 – 96	22 – 90
<b>Tempo de evolução (meses)</b>	<b>Md</b>	12	7,5	23
	<b>AIQ</b>	33,5 – 6,5	14,75 – 1,5	45,5 – 11
	<b>M</b>	26,23	16,29	33,86
	<b>DP</b>	38,565	37,233	38,067
	<b>Variação</b>	0 – 264	0 – 264	0 – 240
<b>Modo de apresentação N (%)</b>	<b>Melena</b>	30 (22,4%)	30 (53,6%)	0 (0,0%)
	<b>Hematoquézia</b>	26 (19,4%)	26 (46,4%)	0 (0,0%)
	<b>PSOF positiva</b>	3 (2,2%)	0 (0,0%)	3 (3,8%)
	<b>Anemia</b>	75 (56,0%)	0 (0,0%)	75 (96,2%)
<b>EDA pré exame</b>	<b>Sim com lesões</b>	30 (22,6%)	15 (27,3%)	15 (19,2%)
	<b>Sim sem lesões</b>	103 (77,4%)	40 (72,7%)	63 (80,8%)
	<b>Não fez</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Colonoscopia pré exame</b>	<b>Sim com lesões</b>	26 (20,3%)	13 (24,1%)	13 (17,6%)
	<b>Sim sem lesões</b>	102 (79,7%)	41 (75,9%)	61 (82,4%)
	<b>Não fez</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Valor de hemoglobina pré exame</b>	<b>M</b>	8,294	8,153	8,404
	<b>DP</b>	2,4082	2,7823	2,0872
	<b>Variação</b>	2,9-17,6	2,9-17,6	3,3-12,1
<b>Tipo de anemia pré exame</b>	<b>Hipocrômica microcítica</b>	45 (41,3%)	8 (17,4%)	37 (58,7%)
	<b>Não hipocrômica microcítica</b>	64 (58,7%)	38 (82,6%)	26 (41,3%)
<b>Toma de anticoagulante ou antiagregante</b>	<b>Anticoagulante</b>	35 (26,3%)	18 (32,1%)	17 (22,1%)
	<b>Antiagregante</b>	28 (21,1%)	15 (26,8%)	13 (16,9%)
	<b>Ambos</b>	4 (3,0%)	1 (1,8%)	3 (3,9%)
	<b>Não</b>	66 (49,6%)	22 (39,3%)	44 (57,1%)

Anexo 1: Estatísticas descritivas

Característica		Amostra Total (n=134 <sup>1</sup> )	HDCO patente (n=56 <sup>1</sup> )	HDCO oculta (n=78 <sup>1</sup> )
Toma de AINE	Sim	15 (11,5%)	9 (16,4%)	6 (8,0%)
	Não	115 (88,5%)	46 (83,6%)	69 (92,0%)
Toma de ferro pré exame	Sim	97 (76,4%)	28 (51,9%)	69 (94,5%)
	Não	30 (23,6%)	26 (48,1%)	4 (5,5%)
Transfusões pré exame	Sim	82 (62,6%)	45 (80,4%)	37 (49,3%)
	Não	49 (37,4%)	11 (19,6%)	38 (50,7%)
Número de unidades de concentrado eritrocitário transfundidas pré exame	M	4,97	7,18	3,20
	DP	7,701	7,777	7,218
	Variação	0 – 50	0 – 44	0 – 50
Antecedentes de cirrose hepática	Sim	7 (5,2%)	3 (5,4%)	4 (5,1%)
	Não	127 (94,8%)	53 (94,6%)	74 (94,9%)
Antecedentes de gastrectomia prévia	Sim	4 (3,1%)	1 (1,8%)	3 (4,0%)
	Não	127 (96,9%)	55 (98,2%)	72 (96,0%)
Doença cardiovascular	Sim	60 (44,8%)	28 (50,0%)	32 (41,0%)
	Não	74 (55,2%)	28 (50,0%)	46 (59,0%)
Insuficiência cardíaca	Sim	18 (13,4%)	10 (17,9%)	8 (10,3%)
	Não	116 (86,6%)	46 (82,1%)	70 (89,7%)
Doença coronária isquêmica	Sim	11 (8,2%)	5 (8,9%)	6 (7,7%)
	Não	123 (91,8%)	51 (91,1%)	72 (92,3%)
Fibrilhação auricular	Sim	23 (17,2%)	12 (21,4%)	11 (14,1%)
	Não	111 (82,8%)	44 (78,6%)	67 (85,9%)
Patologia valvular	Sim	26 (19,4%)	12 (21,4%)	14 (17,9%)
	Não	108 (80,6%)	44 (78,6%)	64 (82,1%)
Próteses valvulares	Sim	13 (9,7%)	7 (12,5%)	6 (7,7%)
	Não	121 (90,3%)	49 (87,5%)	72 (92,3%)
Doença renal crônica	Creatinina <1,2	107 (81,1%)	43 (76,8%)	64 (84,2%)
	Creatinina > 1,2	23 (17,4%)	12 (21,4%)	11 (14,5%)
	Dialisado	2 (1,5%)	1 (1,8%)	1 (1,3%)
Doença hematológica	Sim	9 (6,7%)	5 (8,9%)	4 (5,1%)
	Não	125 (93,3%)	51 (91,1%)	74 (94,9%)

<sup>1</sup>Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor n devido a casos omissos. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura. Md – Mediana. AIQ – Amplitude interquartil. M – Média. DP – Desvio padrão. PSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes. EDA – Endoscopia digestiva alta. CE – Cápsula endoscópica. AINE – Anti inflamatório não esteroide.

<b>Tabela 2 – Pós teste/follow up dos doentes</b>				
<b>Característica</b>		<b>Amostra Total (n=134<sup>1</sup>)</b>	<b>HDCO patente (n=56<sup>1</sup>)</b>	<b>HDCO oculta (n=78<sup>1</sup>)</b>
<b>Tempo de follow up (meses)</b>	<b>Md</b>	34	36,5	31,50
	<b>AIQ</b>	47-16	47-16,25	47-16
	<b>M</b>	32,27	32,57	32,05
	<b>DP</b>	16,702	17,348	16,333
	<b>Variação</b>	2 – 63	2 – 59	2 – 63
<b>Tratamento específico</b>	<b>Sim</b>	73 (57,9%)	36 (67,9%)	37 (50,7%)
	<b>Não</b>	53 (42,1%)	17 (32,1%)	36 (49,3%)
<b>Tratamento invasivo</b>	<b>Sim</b>	54 (42,5%)	29 (53,7%)	25 (34,2%)
	<b>Não</b>	73 (57,5%)	25 (46,3%)	48 (65,8%)
<b>Tratamento cirúrgico</b>	<b>Sim</b>	14 (10,9%)	11 (20,8%)	3 (3,9%)
	<b>Não</b>	115 (89,1%)	42 (79,2%)	73 (96,1%)
<b>Tratamento endoscópico</b>	<b>Sim e aplicou terapêutica</b>	22 (17,2%)	12 (22,2%)	10 (13,5%)
	<b>Sim mas só biopsou ou marcou lesão</b>	11 (8,6%)	6 (11,1%)	5/6,8%/
	<b>Sim em branco</b>	16 (12,5%)	7 (13,0%)	9 (12,2%)
	<b>Não fez</b>	79 (61,7%)	29 (53,7%)	50 (67,6%)
<b>Tratamento médico exceto ferro</b>	<b>Sim</b>	26 (20,6%)	9 (17,3%)	17 (23,0%)
	<b>Não</b>	100 (79,4%)	43 (82,7%)	57 (77,0%)
<b>Tratamento de suporte</b>	<b>Sim</b>	102 (79,7%)	35 (66,0%)	67 (89,3%)
	<b>Não</b>	26 (20,3%)	18 (34,0%)	8 (10,7%)
<b>Transfusões pós exame</b>	<b>Sim</b>	54 (42,2%)	24 (45,3%)	30 (40,0%)
	<b>Não</b>	74 (57,8%)	29 (54,7%)	45 0 (60,0%)
<b>Número de unidades de concentrado eritrocitário transfundidas pós exame</b>	<b>M</b>	3,42	4,58	2,52
	<b>DP</b>	9,191	11,530	6,840
	<b>Variação</b>	0 – 72	0 – 72	0 – 50
<b>Toma de ferro pós exame</b>	<b>Sim</b>	90 (69,2%)	27 (50,0%)	64 (84,2%)
	<b>Não</b>	39 (30,0%)	27 (50,0%)	12 (15,8%)
<b>Recidiva qualquer</b>	<b>Sim</b>	85 (63,4%)	33 (58,9%)	52 (66,7%)
	<b>Não</b>	43 (32,1%)	19 (33,9%)	24 (30,8%)
<b>Recidiva sob a forma de anemia</b>	<b>Sim</b>	74 (57,8%)	24 (47,1%)	50 (64,9%)
	<b>Não</b>	53 (41,4%)	27 (52,9%)	27 (35,1%)

Anexo 1: Estatísticas descritivas

Característica		Amostra Total (n=134 <sup>1</sup> )	HDCO patente (n=56 <sup>1</sup> )	HDCO oculta (n=78 <sup>1</sup> )
Recidiva sob a forma de HDCO patente	Sim	28 (21,7%)	20 (37,7%)	8 (10,5%)
	Não	101 (78,3%)	33 (62,3%)	68 (89,5%)
Recidiva sob a forma de melena	Sim	16 (12,5%)	11 (21,2%)	5 (6,6%)
	Não	112 (87,5%)	41 (78,8%)	71 (93,4%)
Recidiva sob a forma de hematoquézia	Sim	14 (10,9%)	11 (20,8%)	3 (3,9%)
	Não	115 (89,1%)	42 (79,2%)	73 (96,1%)
Valor de hemoglobina pós exame (g/ dl)	M	11,943	11,620	12,175
	DP	2,3955	2,6814	2,1554
	Variação	5,7 – 17,8	5,7 – 17,1	8,1 – 17,8
Tipo de anemia pós exame	Hipocrômica microcítica	13 (11,3%)	4 (8,3%)	9 (13,4%)
	Não hipocrômica microcítica	102 (88,7%)	44 (91,7%)	58 (86,6%)
Falecido no fim do <i>follow up</i>	Sim	19 (14,2%)	12 (21,4%)	7 (9,0%)
	Não	115 (85,8%)	44 (78,6%)	71 (91,0%)

<sup>1</sup>Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor n devido a casos omissos. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura. Md – Mediana. AIQ – Amplitude interquartil. M – Média. DP – Desvio padrão.

# **ANEXO 2**

**Associações**

Tabela 1 – Associações entre tratamentos e recidivas						
Amostra total (n = 127 <sup>1</sup> )						
Tratamento de suporte	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	75 (75%)	<b>&lt;0,001</b>	24 (23,8%)	0,358	68 (68%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não</b>	10 (38,5%)		4 (15,4%)		6 (23,1%)	
Tratamento de específico	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	50 (71,4%)	0,114	24 (33,8%)	<b>&lt;0,001</b>	42 (60%)	0,497
<b>Não</b>	30 (57,7%)		3 (5,8%)		28 (53,8%)	
Tratamento de Invasivo	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	38 (71,7%)	0,234	19 (35,8%)	<b>0,001</b>	32 (61,5%)	0,464
<b>Não</b>	43 (61,4%)		8 (11,3%)		39 (34,9%)	
HDCO patente (n = 53 <sup>1</sup> )						
Tratamento de suporte	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	25 (73,5%)	<b>0,038</b>	16 (45,7%)	0,095	20 (60,6%)	<b>0,009</b>
<b>Não</b>	8 (44,4%)		4 (22,2%)		4 (22,2%)	
Tratamento de específico	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	24 (70,6%)	0,068	18 (51,4%)	<b>0,008</b>	16 (48,5%)	0,468
<b>Não</b>	7 (43,8%)		2 (12,5%)		6 (37,5%)	
Tratamento de Invasivo	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	19 (67,9%)	0,405	15 (53,6%)	<b>0,016</b>	13 (48,1%)	0,741
<b>Não</b>	13 (56,5%)		5 (20,8%)		10 (43,5%)	

Anexo 2: Associações

<b>HDCO oculta (n = 77<sup>1</sup>)</b>						
<b>Tratamento de suporte</b>	<b>Recidiva qualquer</b>		<b>Recidiva sob a forma de HDCO patente</b>		<b>Recidiva sob a forma de anemia</b>	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	50 (75,8%)	<b>0,007 *</b>	8 (12,1%)	0,587 *	48 (71,6%)	<b>0,014 *</b>
<b>Não</b>	2 (5,6%)		0 (0%)		2 (25%)	
<b>Tratamento de específico</b>	<b>Recidiva qualquer</b>		<b>Recidiva sob a forma de HDCO patente</b>		<b>Recidiva sob a forma de anemia</b>	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	26 (72,2%)	0,448	6 (16,7%)	0,107 *	26 (70,3%)	0,410
<b>Não</b>	23 (63,9%)		1 (2,8%)		22 (61,1%)	
<b>Tratamento de Invasivo</b>	<b>Recidiva qualquer</b>		<b>Recidiva sob a forma de HDCO patente</b>		<b>Recidiva sob a forma de anemia</b>	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Sim</b>	19 (76%)	0,292	4 (16%)	0,227 *	19 (76%)	0,183
<b>Não</b>	30 (63,8%)		3 (6,4%)		29 (60,4%)	

<sup>1</sup> Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor de n devido a casos omissos. \* Nestas células utiliza-se o teste exato de Fisher em vez do Qui Quadrado. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.

<b>Tabela 2 – Associações entre angiodisplasias e recidivas</b>						
<b>Amostra total (n = 127<sup>1</sup>)</b>						
<b>Presença de angiodisplasias</b>	<b>Recidiva qualquer</b>		<b>Recidiva sob a forma de HDCO patente</b>		<b>Recidiva sob a forma de anemia</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>p</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>
<b>Sim</b>	38 (74,5%)	0,114	11 (21,6%)	0,976	35 (70%)	<b>0,025</b>
<b>Não</b>	47 (61,0%)		17 (21,8%)		39 (50%)	
<b>HDCO patente (n = 52<sup>1</sup>)</b>						
<b>Presença de angiodisplasias</b>	<b>Recidiva qualquer</b>		<b>Recidiva sob a forma de HDCO patente</b>		<b>Recidiva sob a forma de anemia</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>p</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>
<b>Sim</b>	12 (60%)	0,682	7 (35%)	0,749	10 (52,6%)	0,539
<b>Não</b>	21 (65,6%)		13 (39,4%)		14 (43,8%)	
<b>HDCO oculta (n = 76<sup>1</sup>)</b>						
<b>Presença de angiodisplasias</b>	<b>Recidiva qualquer</b>		<b>Recidiva sob a forma de HDCO patente</b>		<b>Recidiva sob a forma de anemia</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>p</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>
<b>Sim</b>	26 (83,9%)	<b>0,016</b>	4 (12,9%)	0,709*	25 (80,6%)	<b>0,018</b>
<b>Não</b>	26 (57,8%)		4 (8,9%)		25 (54,3%)	

<sup>1</sup> Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor de n devido a casos omissos. \* Nesta célula utiliza-se o teste exato de Fisher em vez do Qui Quadrado. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.

<b>Tabela 3 – Associações entre resultado da CE e recidivas</b>						
<b>Amostra total (n=129<sup>1</sup>)</b>						
<b>Resultado CE</b>	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Positivo</b>	31 (68,9%)	0,905	12 (26,7%)	0,605	26 (59,1%)	0,970
<b>Duvidoso</b>	33 (64,7%)		10 (19,2%)		30 (57,7%)	
<b>Negativo</b>	21 (65,6%)		6 (18,8%)		18 (56,3%)	
<b>HDCO patente (n=53<sup>1</sup>)</b>						
<b>Resultado CE</b>	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Positivo</b>	11 (61,1%)	0,629	9 (50%)	0,277	6 (35,3%)	0,492
<b>Duvidoso</b>	11 (57,9%)		5 (25%)		10 (52,6%)	
<b>Negativo</b>	11 (73,3%)		6 (40%)		8 (53,3%)	
<b>HDCO oculta (n=76<sup>1</sup>)</b>						
<b>Resultado CE</b>	Recidiva qualquer		Recidiva sob a forma de HDCO patente		Recidiva sob a forma de anemia	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
<b>Positivo</b>	20 (74,1%)	0,570	3 (11,1%)	*	20 (74,1%)	0,463
<b>Duvidoso</b>	22 (68,8%)		5 (15,6%)		20 (60,6%)	
<b>Negativo</b>	10 (58,8%)		0 (0%)		10 (58,8%)	

<sup>1</sup> Os valores totais de cada célula podem não corresponder a este valor de n devido a casos omissos. \* Não é possível calcular o valor de teste. HDCO – Hemorragia digestiva de causa obscura.