

Caso Clínico
Clinical Case

SOFIA SANTOS ¹
EDUARDO PIRES ²
AIRES FIGUEIREDO ²
SALETE SILVA ³
JOÃO RAMOS DE DEUS ⁴

1 Interna do Complementar de
Gastrenterologia do Hospital Fernando
Fonseca

2 Assistentes Hospitalares de
Gastrenterologia do Hospital Fernando
Fonseca

3 Directora do Serviço de Anatomia
Patológica do Hospital Fernando Fonseca

Correspondência:
Dra. Sofia Santos
Serviço de Gastrenterologia
Hospital Fernando Fonseca
Amadora

ÚLCERAS DO CÓLON POR ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES - CASO CLÍNICO E REVISÃO DA LITERATURA

Resumo

O uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) tem sido associado a efeitos adversos gastrointestinais, não apenas ao nível do tracto gastrointestinal superior, mas também ao nível do jejuno, íleon e cólon, com importante morbidade e mesmo mortalidade.

Descrevemos o caso de um doente que desenvolveu um quadro de diarreia sanguinolenta, 48 horas após o início de ibuprofeno. A observação endoscópica revelou a existência de múltiplas úlceras no cólon direito. A avaliação histológica foi sobreponível à descrita nas lesões farmacológicas, tendo-se verificado completa remissão clínica e endoscópica após interrupção do fármaco. É apresentada uma breve revisão da literatura sobre as lesões ao nível do intestino menos conhecidas, resultantes do efeito adverso dos AINE

Abstract

There have been recent reports implicating non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in mucosal injury, not only in the upper gastrointestinal tract, but also in the small and large intestine, with important morbidity and even mortality.

We report a further case of a patient who presented with acute bloody diarrhea 48 hours after administration of NSAID (ibuprofen); colonoscopy showed several ulcers in the right colon and histologic evaluation was suggestive of NSAID toxicity. Rapid clinical and endoscopic improvement occurred, after ibuprofen withdrawal. The literature concerning NSAID more distal and less known mucosal injuries is reviewed.

Introdução

Os AINE são fármacos largamente utilizados, não só pelas suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e anti-piréticas, mas também pelo facto de serem de venda livre, o que possibilita o seu uso generalizado e por vezes não vigiado.

As complicações da terapêutica com AINE no aparelho gastro-intestinal superior, são amplamente conhecidas desde 1970, o mesmo não se verificando com efeitos adversos com localização mais distal, nomeadamente no intestino delgado e no cólon.

Recentemente tem sido descrita a associação entre estas substâncias e lesões localizadas no jejuno, no ileon e no cólon (1-4), podendo manifestar-se por diarreia, anemia, alteração do trânsito intestinal e perfuração, acarretando ocasionalmente mortalidade (1-5).

A interrupção da toma de AINE resulta em rápida melhoria, sem necessidade na maioria dos casos, de terapêutica adicional (1,2).

Apesar dos dados epidemiológicos existentes apontarem para uma morbidade significativa e até mesmo mortalidade, a maioria da informação existente relativa a estes efeitos adversos provem da descrição de casos isolados, o que dificulta a percepção dos mecanismos fisiopatológicos e real impacto clínico destas lesões.

Caso Clínico

Homem de 78 anos, reformado (jardineiro), internado em Março de 2005 no Serviço de Cirurgia por isquémia e sinais inflamatórios do pé esquerdo, com exposição óssea do 1º metatarso. Nos antecedentes pessoais havia a referir Diabetes *Mellitus* tipo 2 e Hipertensão Arterial não controladas, Dislipidémia e Hiperplasia Benigna da Próstata. Encontrava-se medicado com Dinitrato de Isossorbido, Glibenclamida, Pentoxifilina, Diclofenac, Gabapentina,

sanguinolenta (>8 dejectões/dia), sem evidência de dor abdominal ou febre. Laboratorialmente verificou-se anemia, com descida do valor de Hemoglobina de 9,4 para 7,6 gr/dl, necessitando de suporte transfusional (total de 4 U de concentrado eritrocitário), leucocitose e elevação de PCR (13300/mm³ e 19,3mg/dl, respectivamente), salientando-se parâmetros de coagulação e contagem plaquetária normais.

A videocolonoscopia total realizada 5 dias após o início do quadro, revelou existência de múltiplas úlceras, de bordos regulares, fundo nacarado, pouco profundas, com diâmetros entre 0,5 e 1,5 cm, sobre um fundo de mucosa circundante normal, localizadas ao nível da válvula ileocecal, cego e ascendente, com halo de hiperémia e mucosa restante de aspecto normal (Figuras 1 e 2). A avaliação histológica evidenciou presença de tecido de granulação com células gigantes, correspondendo a fundo de úlcera; no bordo observaram-se áreas com alguma irregularidade das criptas e áreas de aspecto normal (Figura 3).

Após suspensão do ibuprofeno, verificou-se completa resolução do quadro, com melhoria clínica e laboratorial. Foi efectuada amputação pelo terço inferior da coxa esquerda, com pós-operatório sem intercorrências.

Aos 6 meses o doente não referia queixas do foro gastrointestinal; foi repetida videocolonoscopia, que não revelou quaisquer alterações.



Fig.1

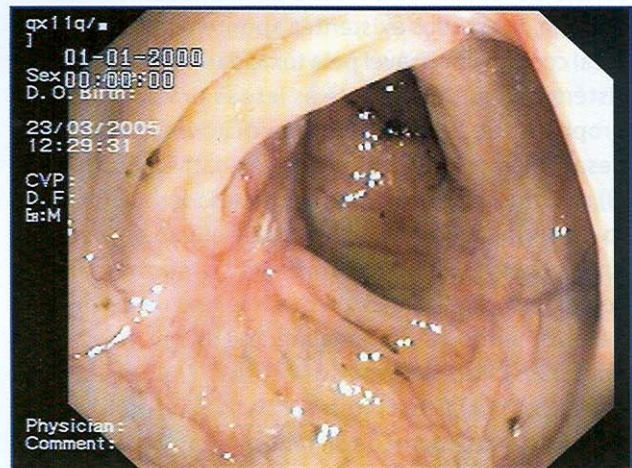


Fig.2

Cloridrato de Tamsulosina e Cloridrato de Tramadol. Dos antecedentes familiares referia filha de 51 anos com diagnóstico de Diabetes *Mellitus* tipo 2.

Por queixas álgicas relacionadas com a lesão do membro inferior, foi medicado com Ibuprofeno 400mg bid, para além de Tramadol retard, Paracetamol, Fraxiparina em dose profilática, Pentoxifilina e Antibiótico (Piperacilina+Tazobactam).

Cerca de 48 horas depois inicia quadro súbito de diarreia

Discussão

O uso crescente e generalizado de AINE, a par dos seus inquestionáveis efeitos benéficos, acarreta efeitos adversos, alguns de reconhecimento mais recente, cuja frequência e gravidade podem ser significativos.

O pressuposto de que as lesões da mucosa são devidas em parte, a um efeito tóxico local dos AINE, levou ao desenvolvimento de formulações de libertação prolongada,

com o objectivo de diminuir a toxicidade proximal e a concentração pico, visando aumentar a "compliance" do doente (2). No entanto, a existência destas novas formulações, para além de não ter resolvido o problema da toxicidade, pode tê-lo estendido a áreas mais distais, menos acessíveis a vigilância (1,2). Este tipo de lesões, embora mais frequente com estas formulações mais recentes, foi também descrito com os AINE convencionais (2). Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela ocor-

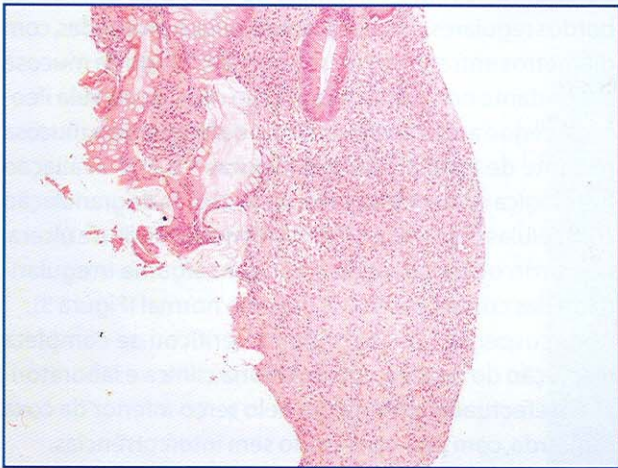


Fig.3

rência de lesões mais distais permanecem obscuros, embora os estudos existentes apontem para um efeito local como responsável pela toxicidade e não um efeito sistémico, contrariamente às lesões proximais (2). Foi proposto que as lesões dos enterócitos resultem de um desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial (3), resultando em depleção dos depósitos de ATP, aumento da permeabilidade da mucosa e efluxo de cálcio; os enterócitos lesados não convertem o ácido araquidónico em prostaglandinas dada a inibição da ciclooxigenase, tornando-os adicionalmente susceptíveis a lesão por ácidos biliares, enzimas e bactérias (3,6), com invasão da mucosa por bactérias comensais, libertação de factores quimiotáxicos, chamada de neutrófilos e consequentemente inflamação (1,6).

Foi descrita a associação entre o uso de AINE (particularmente quando prolongado) e a ocorrência de inflamação, ulceração e estenose do delgado e cólon (1-4,5,7). As manifestações clínicas são heterogéneas, compreendendo quadros agudos com diarreia sanguinolenta, dor abdominal, hemorragia digestiva ou perfuração, quadros crónicos com alteração do trânsito intestinal, anemia ferropénica ou mesmo casos assintomáticos, revelados apenas por pesquisa de sangue oculto nas fezes positivo (1-4,5).

Contrariamente às lesões gastroduodenais, a demons-

tração de lesões do delgado é mais difícil; a radiologia é menos sensível que a endoscopia e, por outro lado, a endoscopia menos acessível e de difícil realização (1). O contributo da enteroscopia por videocápsula poderá ser importante para o diagnóstico destas lesões. As lesões do cólon, embora mais acessíveis endoscopicamente, pela sua raridade e recente descrição, nem sempre são demonstradas (1).

Mais especificamente ao nível do cólon, foi descrita uma entidade – a colite por AINE – que provavelmente não será tão rara como pensado inicialmente, mas sim subdiagnosticada (1,2). A apresentação clínica mais frequente é a diarreia, que pode ocorrer em doentes com apenas escasas úlceras no cólon direito, ou mesmo com aspectos endoscópicos normais. Esta manifestação pode dever-se a um efeito de vários AINE similar ao dos laxantes, induzindo a acumulação intra-luminal de líquidos, ou mesmo ao desenvolvimento de colite colagénica (1).

Os achados endoscópicos variam entre a normalidade e alterações do padrão mucoso, compreendendo hiperémia, granularidade, erosões, presença de úlceras (geralmente pouco profundas, localizadas caracteristicamente no cólon direito, mas descritas em todo o cólon) e estenoses tipo diafragma também ao nível do cólon direito (1,7).

A avaliação histológica pode demonstrar aspectos de degenerescência das células epiteliais, com aumento dos linfócitos intra-epiteliais, inflamação na lamina própria e existência de faixa de colagénico subepitelial (1), ou aspectos semelhantes aos observados na colite isquémica (1), com aumento da altura e irregularidade das criptas; é característica a relativa escassez de células inflamatórias nos bordos das lesões e aspectos histológicos normais nas restantes áreas de mucosa (1). As zonas de estenose resultam, provavelmente, de fenómenos de cicatrização, com fibrose submucosa circunferencial secundária à ulceração (1-4,7).

Os principais diagnósticos diferenciais compreendem a colite infecciosa (diferenciada pelo exame microbiológico e histológico), doença inflamatória intestinal (as lesões por AINE ocorrem em idades mais tardias, sobretudo no sexo feminino (1,7) e cursam com menor número de células inflamatórias na histologia) e colite isquémica [presença de factores de risco, perfil de envolvimento do cólon diferente, raramente atingindo o cólon direito (1)]. A história clínica documentando o uso destes fármacos, os achados endoscópicos e histológicos sugerem, na maioria dos casos, o diagnóstico; a presença de estenose, sobretudo no cólon direito, é particularmente sugestiva.

A suspensão da toma destes fármacos leva geralmente a uma melhoria clínica e resolução das lesões (1,2), que pode nalguns casos, ser lenta (1). Foram descritos efeitos benéficos da terapêutica com sulfasalazina, metronida-

zol e corticosteróides (1,2,5), cuja administração pode ser necessária em casos mais graves, associados a uma resposta inflamatória sistémica acentuada (1,2).

No nosso caso, salientamos o curto tempo de latência entre o início da administração do AINE e o início do quadro (48 horas), sendo raros os casos descritos com exposições inferiores a 2 semanas (2); O AINE implicado (ibuprofeno) é também dos referenciados como tendo menor probabilidade de ocorrência de efeitos adversos (8). Admite-se, no entanto, um menor tempo de latência e maior toxicidade face à exposição prévia a AINE antes do internamento (diclofenac). Apesar da gravidade do quadro clínico, com necessidade de suporte transfusional, verificou-se rápida melhoria clínica e laboratorial após interrupção do fármaco. É realçada a associação temporal entre a administração do fármaco, início do quadro clínico e achados endoscópicos, o que suporta a sua causalidade, apesar de não se tratar de uma formulação de libertação prolongada, mais frequentemente implicada nestas lesões. A avaliação histológica revelou aspectos inespecíficos de inflamação aguda correspondentes a fundo de úlcera, como presença de tecido de granulação e células gigantes, para além de irregularidade das criptas e também áreas de mucosa normal no bordo (1), aspectos compatíveis com este tipo de etiologia. Finalmente, nenhum dos restantes fármacos presentes foi descrito como causador deste tipo de lesões.

A re-exposição pode resultar em recidiva do quadro, sendo importante acautelar o uso futuro destes fármacos. Lesões pré-existentes que possam predispor a hemorragia, como angiodisplasias, diverticulose ou doença inflamatória intestinal, podem constituir uma contra-indicação relativa ao uso destes fármacos (3).

Conclusões

Sendo os AINE fármacos de uso comum e frequentemente não vigiados, é de reconhecida importância o conhecimento dos seus vários efeitos secundários, alguns de descrição recente, nomeadamente as lesões distais do tracto gastrointestinal. Estas, para além de diagnóstico menos acessível, podem assumir formas graves, conduzindo a morbilidade significativa ou mesmo morte. A importância do crescente reconhecimento destas lesões reside numa melhor vigilância clínica, diagnóstico precoce e adequado manejo clínico.

São necessários estudos prospectivos para melhor caracterização destes efeitos adversos menos conhecidos, de fármacos já largamente utilizados na prática clínica. dada à quimioterapia.

Bibliografia

1. Puspok A, et al. Clinical, Endoscopic, And Histologic Spectrum of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Lesions in the Colon. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(5):685-691.
2. Davies N, et al. Sustained Release and Enteric Coated NSAIDs: Are They Really GI Safe? *J Pharmaceut Sci* 1999; 2(1):5-14.
3. Schneider A, et al. Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Small and Large Bowel. *Endoscopy* 1999; 31(9): 761-767.
4. Ribeiro A, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Southern Med J*. 1998; 91(6): 568.
5. Davies N, et al. Detection and Prevention of NSAID-Induced Enteropathy. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2000; 3(1): 137-155.
6. Eis M, et al. Nonsteroidal-Induced benign Strictures of the Colon: A Case Report And Review of the Literature. *A J Gastroenterol* 1998; 93(1): 120-121.
7. Lincoln I, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Strictures of the Colon, Report of a Case and Review of the Literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(9): 1362-1364.
8. Russell R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage-problems and solutions. *Postgrad Med J* 2001; 77: 82-88.