

Úlcera do cólon associada à aspirina

Autores

Adilton Toledo Ornellas¹
Pedro Duarte Gaburri¹
Aécio Flávio Meirelles de Souza¹
Luiz Carlos Bertges²

RESUMO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) podem induzir o aparecimento de úlceras benignas do cólon. Localizam-se preferentemente no cólon direito e são encontradas com mais frequência em pacientes com mais de 50 anos de idade. Podem causar hemorragia digestiva, perfuração intestinal e dor abdominal. A colonoscopia é o melhor recurso diagnóstico. Em geral elas cicatrizam após a interrupção da droga. Devem ser lembradas em pacientes mais idosos, que fazem uso prolongado de AINES e que têm alguma queixa sugestiva de comprometimento gastrointestinal.

UNITERMOS

Úlcera do cólon; Colopatia; AINES - efeitos adversos.

Correspondências:
Adilton Toledo Ornellas
Rua Pedro Scapim, 145
CEP 36.025-120
Juiz de Fora - MG

1 - Professor Adjunto de Gastroenterologia da UFJF

2 - Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia da UFJF

O ácido acetilsalicílico foi a primeira droga antiinflamatória não esteróide (AINES) comercializada. Foi sintetizada em 1899 por Felix Hoffman, que trabalhava na Bayer Corporation. O nome **aspirina** foi dado por Hermann Dreser, que era o farmacêutico-chefe da mesma empresa⁽²²⁾.

Além de sua ação analgésica e antipirética, a aspirina tem sido usada para prevenir patologias oclusivas vasculares, por possuir, também, ação antiagregante plaquetária, que é conseguida com dosagens inferiores às aquelas exigidas com finalidades analgésicas e antipiréticas. Entretanto, mesmo em baixas dosagens (10 mg-100 mg/dia), tem risco de provocar reações adversas como he-

morragias ou ulcerações gastrointestinais^(3,15).

A primeira evidência de que a aspirina seria capaz de lesar o estômago, foi relatada na década de 30 por Douthwarte e Lincott através de observações gastroscópicas, mas só na década de 70 que estudos bem conduzidos, fizeram a relação entre o uso de AINES e o aparecimento de úlceras gástricas e duodenais^(14, 21).

Embora tenha inquestionável valor terapêutico, a aspirina possui efeitos adversos sobre outros órgãos do aparelho digestivo, além do estômago e duodeno, como o fígado⁽⁸⁾, o intestino delgado⁽¹²⁾ e o cólon⁽²⁰⁾. No cólon os AINES podem causar alterações diversas, inclusive úlceras.

RELATO DE CASO

Paciente de 59 anos, branco, do sexo masculino, há 7 meses começou a sentir dor no quadrante superior direito do abdome, discreta e intensificada pela compressão manual do local. Trata-se de paciente hipertenso e portador de insuficiência coronariana crônica em tratamento há oito anos, fazendo uso de aspirina (100 mg/dia), digoxina, amiodarona, cloridrato de benazepril. Tabagista há mais de 30 anos, mas não etilista.

Colonoscopia feita em 03.03.98 identificou uma úlcera profunda no cólon transverso, próxima do ângulo hepático, com cerca de 5 centímetros em seu maior diâmetro (foto1). Múltiplas biópsias revelaram áreas de erosão com infiltrado linfoplasmocitário em lâmina própria. Interpretada a lesão, como possível doença inflamatória

intestinal, foi prescrito sulfasalazina 2 g/dia até 03.06.98. Uma revisão endoscópica nessa ocasião, evidenciou a persistência da lesão, com piora de seu aspecto, apresentando bordas elevadas e hiperemiadas (foto 2). Novas biópsias mostraram-se iguais às anteriores. Seguindo a mesma orientação, passou então a usar metronidazol 1.200 mg/dia durante 7 dias e prednisona 20 mg/dia durante 4 semanas. Em 03.07.98 outra colonoscopia não mostrou alterações no aspecto da úlcera. A partir de 22.07.98 foi orientado a suspender a aspirina, baseado em relatos da literatura médica de que essa droga pode induzir lesões no cólon. Em 01.02.99 a colonoscopia mostrou somente retrações cicatriciais no nível da lesão descrita (foto 3).

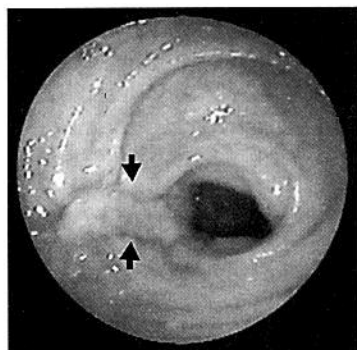


Foto 1

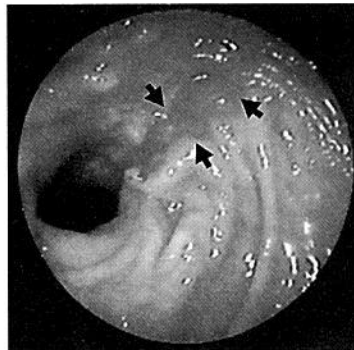


Foto 2

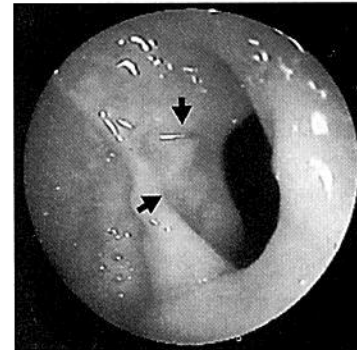


Foto 3

Diferentes tipos de colite induzidas pelos AINES foram descritos, evidenciando a diversidade das manifestações toxicológicas: colite pseudomembranosa (induzida por diclofenaco)⁽⁹⁾, colite eosinofílica (induzida por naproxeno)⁽²⁾, colite colagenosa (induzida por diversos AINES)⁽¹⁰⁾ e a exacerbação de patologias preexistentes, que se encontram quiescentes, como a colite ulcerosa e a doença de Crohn⁽⁴⁾.

Além destas, há um tipo inespecífico de colite, que se distingue das doenças inflamatórias conhecidas e que se caracteriza histopatologicamente por aumento de linfócitos na lâmina própria e no epitélio; apoptose tem sido associada com essa lesão⁽¹³⁾. Pode provocar o aparecimento de hemorragia digestiva, anemia ferropriva, estenoses, perfurações, diarreia e úlceras⁽⁴⁾.

As primeiras observações sobre úlceras do cólon foram feitas através de achados cirúrgicos ou por autópsias, mas só a partir de 1970 passaram a ser detectadas por colonoscopias^(16,19). As úlceras do cólon podem ter etiologias diversas, devendo-se investigar colite ulcerosa, colite de Crohn, doença vascular, apendicite, diverticulite, neoplasias, infecções e parasitas⁽²⁰⁾. Embora as úlceras benignas do cólon sejam conhecidas desde 1832⁽²⁰⁾, só recentemente passaram a ser relacionadas ao uso de AINES^(6,17,18,24).

O mecanismo da lesão do cólon induzida por AINES é ainda incerto, mas alterações na síntese das prostaglandinas permanecem como a hipótese central. Distúrbios na fosforilação oxidativa e de outros mediadores farmacológicos, podem, também estar envolvidos⁽¹⁾. Além da ação sistêmica, novas formulações de AINES como aquelas de liberação lenta ou de desintegração entérica, reduziram os efeitos adversos sobre a mucosa gastroduodenal, mas poderiam causar lesões no intestino delgado e no cólon como úlceras e estenoses⁽¹¹⁾. A primeira sugestão de um efeito pré-sistêmico ou tópico dos AINES, induzindo manifestações toxicológicas no

cólon em virtude de sua absorção incompleta, resultando assim em altas concentrações no cólon, foi publicada em 1966⁽⁶⁾. Já foi relatada a detecção de resíduos de uma formulação com indometacina de liberação lenta no local de perfuração no íleo e no cólon, bem como na cavidade peritoneal⁽⁵⁾; fragmentos de um comprimido de diclofenaco foram encontrados em áreas de ulceração e de estenose do cólon⁽²³⁾. Tem sido, também, sugerido, que os AINES alteram a integridade da mucosa intestinal, favorecendo a entrada de toxinas, bactérias e de antígenos intraluminais na mucosa, causando inflamação⁽¹⁾.

A faixa etária do caso presente está de acordo com outras descrições de úlcera do cólon associadas ao emprego de AINES, podendo, tal fato, relacionar-se ao maior uso dessas drogas a partir da quinta década de vida ou, ainda, a uma maior utilização da colonoscopia diagnóstica e terapêutica em pacientes idosos. Postula-se, também, que a isquemia possa contribuir para a produção da lesão, por causa da presença de insuficiência coronariana em três casos de uma série de sete relatados⁽²⁰⁾, na qual as úlceras predominaram no cólon direito, as dimensões variaram entre 0,4 cm a 2 cm em seu maior diâmetro, apresentando bordas elevadas, base profunda e limpa, com manifestações hemorrágicas traduzidas por anemia ferropriva ou hematocritia em cinco dos sete pacientes. Destaque-se, entretanto, que no presente caso, embora houvesse uma úlcera de grandes dimensões, o único sintoma foi dor abdominal, sem sinais de perdas sangüíneas, permanecendo durante todo acompanhamento com parâmetros hematológicos estáveis.

As úlceras do cólon quando relacionadas ao uso de AINES, respondem rapidamente, com pronta cicatrização, após a retirada da droga, mas em casos de grave inflamação ou com repercussão clínica importante, poderia ser tentada uma terapêutica adicional, havendo relatos de bons

resultados com o emprego de sulfassalazina⁽⁴⁾, prednisona⁽⁷⁾ ou ácido 5-aminossalicílico⁽¹¹⁾.

O caso descrito, chamou atenção pelas dimensões da lesão, embora fosse oligossintomático. Não teve sua evolução alterada com o uso de sulfassalazina, prednisona e metronidazol, conforme demonstrado nas colonoscopias seriadas a que se submeteu, mas sua relação com a

aspirina parece inquestionável, pois só houve cicatrização após a retirada da mesma. As úlceras benignas do cólon podem ser uma complicação da terapêutica com os AINES e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, particularmente em pacientes idosos, quando têm alguma queixa gastrointestinal.



SUMMARY

COLONIC ULCER ASSOCIATED WITH ASPIRIN

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can be associated with colonic ulcers. The ulcers take place specially in the right side of the colon and are found more frequently in patients after fifty years old. They can induce digestive bleeding, intestinal perforation and abdominal pain. The diagnosis is most reliably established by colonoscopy. The ulcers generally heal after simple cessation of the NSAIDs. They can be considered particularly in elderly patients who have been treated for a long time with NSAIDs and present with evidence of gastrointestinal problems.

KEY WORDS: *Benign colonic ulcer; colopathy; NSAIDs-induced colopathy.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BJARNASON I, ZANELLI G, SMITH T, PROUSE P, WILLIAMS P, SMITHURST P, DELACEY G, GUMPEL M J, LEVI A J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology*, 93: 480 - 9, 1987.
- 2 - BRIDGES A J, MARSHALL J B, DIAZ-ARIAS A A. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *Am J Med*, 89: 526 - 7, 1990.
- 3 - CRUER B, LUK G, FEEDMAN M. Effects of very low doses of aspirin (ASA) on gastric, duodenal & rectal prostaglandins (PGs) & mucosal injury (abstr). *Gastroenterology*, 108: A77, 1995.
- 4 - Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Col Rect*, 38: 1311-21, 1995.
- 5 - DAY T K. Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules. *Br Med J*, 287: 1671-2, 1983.
- 6 - DEBENHAM G P. Ulcer of the cecum during oxyphenbutazane (Tanderil) therapy. *Can Med Ass J*, 94: 1182-4, 1966.
- 7 - EDWARD A L, HAEGERTY A M, BING R F. Enteritis and colitis associated with mefenamic acid. *Br Med J*, 287: 1626-7, 1983.
- 8 - GABURRI P D, ORNELLAS A T, SOUZA A F M, ASSIS R V C. Hepatite associada à aspirina. *HU Revista*, 24: 45-9, 1998.
- 9 - GENTRIC A, PENNEC Y L. Diclofenac-induced pseudomembraneous colitis. *Lancet*, 340: 126-7, 1992.
- 10 - GIARDELO F M, HANSEN F C, LAZENBY A J. Collagenous colitis in the setting of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci*, 35: 257-60, 1990.

- 11 - HALTER F, WEBER B, HUBER T, EIGENMANN F, FREY MP, RUCHTI C. Diaphragm disease of the ascending colon associated with sustained release diclofenac. *J Clin Gastroenterol*, 16: 74-80, 1993.
- 12 - HERSHFIELD N B. Endoscopic demonstration of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastrointest Endoscoc*, 38:388-90, 1992.
- 13 - LEE F D. Importance of apoptosis in the histopathology of drug related lesions in the large intestine. *J Clin Pathol*, 46: 118-22, 1993.
- 14 - LEVY M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic disease: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *N Engl J Med*, 290: 1159-62, 1974.
- 15 - MEADE T W, RODERICK P J, BRENNAN P J, WILKEN H C, KELLEHER C C. Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 68:1-6, 1992.
- 16 - NAGASAKO K, IKEZAWA H, GYOS, TAKEMOTO T. Preoperative diagnosis of a nonspecific ulcer of the cecum by colonfibercopy. Report of a case. *Dis Col Rect*, 15: 413-5, 1972.
- 17 - SAW K C, QUICK C R G, HIGGINS A F. Ileocecal perforation and bleeding: are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) responsible? *J Roy Soc Med*, 83: 114-5, 1990.
- 18 - SHALLMAN R W, KUCHLER M, WILLIAMS G H, SAJJAD S, SAUTTER R. Benign cecal ulcer, spectrum of disease and selective management. *Dis Col Rect*, 28: 732-7, 1985.
- 19 - SKALDEFORS H, BJORK O. Nonspecific ulcer of the cecum. Report of a case. *Acta Chir Scand*, 143: 63-5, 1997.
- 20 - STAMM C, BURKHALTER C E, PEARCE W, LARSEN B, WILLIS M, KIKENDALL J M, MOSER F, ROSEN H, WONG R K H. Benign colonic ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug ingestion. *Am J Gastroent*, 89: 2230-33, 1994.
- 21 - SUN D C, ROTH S H, MITCHELL C S, ENGLUND D W. Upper gastrointestinal disease in rheumatoid arthritis. *Am J Dig Dis*, 19: 405-10, 1974.
- 22 - WALLACE J L. Nonsteroid anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years. *Gastroenterology*, 112: 1000-116, 1996.
- 23 - WHITCOMB D C, MARTIN S P, TRELIS D G, EVANS B A, BECICH M J. "Diaphragm like" stricture and ulcer of colon during diclofenac treatment. *Arch Intern Med*, 152: 2341-3, 1994.
- 24 - WITHAM R. Voltaren (diclofenac sodium)-induced ileocolitis. *Am J Gastroenterol*, 86: 246-7, 1991.