



ENTEROPATIA EROSIVA EM
DOENTE COM POLIARTRITE

Mónica Bogas,
Maria do Carmo Afonso,
Domingos Araújo

Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

RESUMO

A anemia é uma manifestação frequente no quadro de uma artrite reumatóide e a existência de perdas hemáticas sobrepostas nem sempre se traduz por uma anemia ferropénica. Em causa pode estar uma neoplasia ou outra lesão sangrante gastro-intestinal que poderá ser subestimada ao interpretar-se a anemia como relacionada com a doença crónica subjacente. Apesar de menos frequentemente descritas que as lesões gastro-duodenais, as complicações no intestino delgado associadas aos anti-inflamatórios não esteróides, usados no tratamento das doenças reumáticas, são mais comuns do que anteriormente se suspeitava. Os autores apresentam um caso paradigmático das dificuldades que podem surgir na avaliação de uma anemia associada a doença reumática inflamatória e discutem alguns aspectos sobre a toxicidade dos anti-inflamatórios a nível intestinal.

Palavras-Chave: Anemia; Artrite Reumatóide; Anti-inflamatórios Não Esteróides; Toxicidade Intestinal.

ABSTRACT

Anaemia is a common clinical feature in patients with rheumatoid arthritis and the coexistence of blood loss may not show an obvious iron deficiency anaemia. The cause may be a cancer or other reason for gastrointestinal bleeding that could be underestimated for being explained as associated with the chronic rheumatic disease. Although less described than gastroduodenal lesions, small bowel damage of non-steroidal anti-inflammatory drugs, used in the treatment of rheumatic diseases, are more common than previously thought. The authors describe a clinical case paradigmatic of the difficulties that may appear in the approach of anaemia in a patient with a chronic rheumatic disease and discuss some features of intestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key-words: Anaemia; Rheumatoid Arthritis; Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs; Intestinal Toxicity.

ENTEROPATIA EROSIVA EM
DOENTE COM POLIARTRITE

Mónica Bogas*, Maria do Carmo Afonso**, Domingos Araújo***

Introdução

A anemia na artrite reumatóide tem uma patogénia complexa, apresentando, geralmente, as características de uma anemia de doença crónica, correlacionando-se com a actividade inflamatória e normalizando com o seu tratamento.¹

Num doente com poliartrite, alterações do estado geral e anemia, com ou sem evidência clara de perdas hemáticas ou ferropenia, a poliartrite para-neoplásica constitui um diagnóstico de exclusão, principalmente em idades mais avançadas.^{2,3}

O tratamento da artrite obriga, com frequência, ao uso prolongado de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), fármacos com potencial toxicidade, sobretudo a nível gastrointestinal, resultando, por vezes, em hemorragia digestiva oculta, sem sintomatologia anunciadora, representada apenas pela presença de uma anemia crónica.⁴

Não será raro, no entanto, negligenciar-se uma anemia que exige tratamento específico, pensando relacionar-se com a doença reumática inflamatória subjacente.

Apesar de aparentemente menos frequentes que as lesões gastro-duodenais, as complicações no intestino delgado associadas aos AINEs existem, sendo muitas vezes subestimadas.⁴ O número reduzido de casos descritos pode apenas representar, além da fraca acessibilidade aos meios diagnósticos, a falta do seu reconhecimento como entidade nosológica.

O caso apresentado descreve as dificuldades que podem surgir na avaliação diagnóstica de uma anemia associada a doença reumática inflamatória crónica. Os autores realçam a importância do reconhecimento da toxicidade intestinal dos AINEs,

provavelmente os fármacos mais prescritos em todo o mundo, discutindo os seus aspectos mais relevantes e reforçando a ideia de que esta toxicidade é comum, devendo ser incluída no diagnóstico diferencial em doentes com anemia e/ou pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva.

Caso clínico

J.M.A., homem de 60 anos de idade, fumador, sem antecedentes patológicos relevantes, é enviado à consulta de Reumatologia em Maio de 2005 para observação e tratamento de quadro clínico de poliartrite envolvendo punhos, metacarpofalângicas (MCFs) e interfalângicas proximais (IFPs), cotovelos, joelhos, tibiotársicas (TTs) e metatarsofalângicas (MTFs), iniciado cerca de meio ano antes, acompanhado de rigidez matinal prolongada, superior a 2 horas, incapacidade funcional muito marcada e alterações do estado geral, traduzidas por astenia, anorexia e emagrecimento de cerca de 10 Kg. Secundariamente referia sintomatologia depressiva, mas negava qualquer sintomatologia respiratória, digestiva, genito-urinária ou intestinal. Tinha sido medicado três meses antes com celecoxib e a associação paracetamol-codeína.

Na observação geral apresentava-se emagrecido, com atrofia muscular generalizada, estava apirético, a auscultação cardio-pulmonar e o exame abdominal eram normais, não tinha adenomegalias ou organomegalias palpáveis, lesões muco-cutâneas ou outras alterações com significado clínico. O exame músculo-esquelético revelava sinais de artrite dos punhos, MCFs e IFPs, cotovelos, ombros, joelhos, TTs e MTFs.

A avaliação analítica de que era portador, efectuada em Março de 2005, revelava anemia ligeira com Hgb-11,6 g/dl, elevação da VS com normalidade da PCR.

Atendendo à idade e à incapacidade funcional associada ao quadro clínico, o doente foi internado para estudo diagnóstico e terapêutico.

* Interna de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

** Assistente Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

*** Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima

Na data da observação constatou-se: Hgb-9,9mg/dl, VGM-78, CHCM-31, VS70mm/1^ah, PCR-10,9 mg/dl, proteinograma eletroforético com PT-7,6 g/dl, hipoalbuminemia de 2,6 g/dl (33,9%) e fracção gama 2,1g/dl (27%), factor reumatóide e Waaler Rose negativos, restante função renal, transaminases, ionograma e urina II normais. Não havia reticulocitose ($0,89\% = 375 \times 10^{12}/L$) e o esfregaço mostrava apenas anisocromia e eritrócitos hipocrómicos.

O estudo radiológico das articulações envolvidas revelou apenas diminuição da densidade óssea e ligeira diminuição das entrelinhas intercárpicas. A radiografia do tórax era normal.

Iniciou então restante estudo para melhor esclarecimento do quadro de poliartrite e da anemia associada, tendo sido medicado sintomaticamente com diclofenac, paracetamol, omeprazol e pequenas doses de corticóides, uma vez que não havia no imediato evidência de perdas hemáticas, infecção, ou outras alterações que constituíssem contra-indicação para esta terapêutica.

Entretanto, o estudo da cinética do ferro, com Fe sérico-14 µg/dl, transferrina-171 mg/dl e Ferritina-248 ng/ml, levantou dúvidas quanto à etiologia da anemia, podendo a sua origem ser interpretada como decorrente quer de uma doença crónica, quer de eventuais perdas hemáticas e ferropenia consequente, ou de ambas. Posteriormente, o resultado da pesquisa de sangue oculto nas fezes, que foi positiva nas 3 amostras enviadas, motivou a procura de eventual lesão sangrante do tubo digestivo, tendo o doente sido submetido a uma esofago-gastro-duodenoscopia (EGD) que mostrou apenas um eritema difuso da mucosa gástrica, e a uma colonoscopia que não revelou qualquer alteração.

Na reavaliação analítica verificámos agravamento da anemia apresentando então valores de Hgb-8,5 mg/dl e Ht-30%. No entanto, quando questionado, o doente continuava a negar qualquer sintomatologia que evocasse patologia gastrointestinal ou outra e a monitorização dos sinais vitais não mostrava instabilidade hemodinâmica.

Apesar de clinicamente se verificar uma progressiva e lenta melhoria do quadro osteoarticular, o agravamento da anemia e a fraca resposta à terapêutica sintomática instituída, motivaram um estudo mais exaustivo com a realização de uma TAC toraco-abdominal e observação por otorrinolaringologista, tendo em particular atenção os antecedentes tabágicos e uma possível causa neoplásica de origem pulmonar, vias aéreas superio-

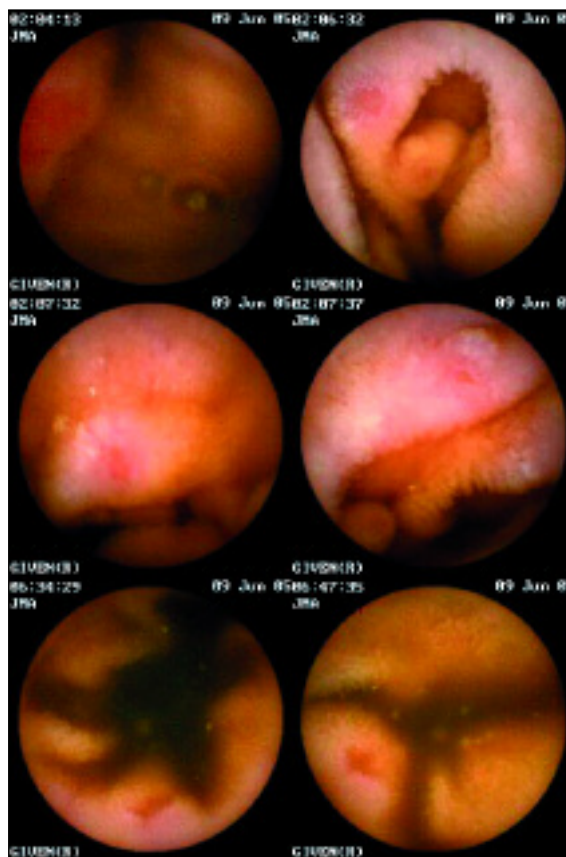


Figura 1. Erosões e ulceração no intestino delgado visualizadas por cápsula endoscópica.

res ou digestiva, não visualizada nos exames previamente realizados. Toda esta investigação, mais uma vez, se revelou dentro da normalidade. Impunha-se então o estudo do intestino delgado por cápsula endoscópica, que evidenciou a existência de múltiplas erosões difusas a nível do duodeno e íleon, bem como uma úlcera com cerca de 1 cm no íleon distal, consideradas, pelo gastroenterologista que efectuou a leitura do vídeo, iatrogénicas, secundárias a AINEs (Figura 1). A terapêutica com diclofenac foi suspensa e foi iniciada terapêutica com ferro oral com melhoria significativa dos valores de hemoglobina, 10 mg/dl e hematócrito, 32,8%, ao fim de 1 semana.

Concomitantemente, o diagnóstico de artrite reumatóide foi estabelecido tendo então sido medicado com metotrexato (MTX), mantendo baixas doses de corticóides e omeprazol.

Decorridos 5 meses após o internamento, o doente ficou assintomático, sem sinais de artrite, sem anemia ou hipoalbuminemia, mantendo me-

dicação com MTX e corticóides. Não voltou a ser medicado com AINEs.

Discussão

As perdas sanguíneas, num doente com patologia inflamatória, nem sempre se traduzem de forma clara por anemia ferropénica. Nestes doentes, os valores relacionados com a cinética do ferro podem ser uma combinação entre o que geralmente acompanha uma anemia por doença crónica (Ferro sérico ↓, capacidade total de fixação do ferro (CTFF) ↓ e ferritina ↑) e o que acompanha uma anemia ferropénica (Ferro sérico ↓, CTFF ↑ e ferritina ↓), além de que pode haver hipocromia e microcitose num e noutro tipo de anemia.⁵ No entanto, havendo suspeita de perdas hemáticas sobrepostas à doença, como aconteceu no caso apresentado, o estudo para avaliação de eventual hemorragia oculta deverá ser exaustivo.

Da história clínica deve sempre fazer parte uma anamnese cuidada sobre o eventual consumo de fármacos agressivos da mucosa, nomeadamente AINEs e alendronato de sódio, bem como sintomas evocadores de doença gastrointestinal. Apesar de ser controverso por qual dos procedimentos começar, a investigação de uma hemorragia oculta deverá ser iniciada por um dos métodos endoscópicos, endoscopia digestiva alta (EDA) ou colonoscopia, realizando-se o segundo, caso o primeiro não tenha sido esclarecedor.⁶ Num doente medicado com AINEs, opta-se, geralmente, por começar o estudo pelo tracto digestivo alto, tendo em conta a frequência de eventos gastro-duodenais associados a estes fármacos.⁷ Se ambos os resultados forem negativos e tendo em mente poder tratar-se de lesão sangrante no intestino delgado, deverão ponderar-se duas atitudes: suspender o fármaco potencialmente agressor e verificar a evolução após terapêutica com ferro ou proceder à tentativa de identificação da lesão.⁶ Sublinhe-se que a estratégia diagnóstica depende de vários factores, nomeadamente, a idade do doente, a presença de sintomas orientadores, a gravidade da anemia e/ou da hemorragia, a suspeita de malignidade e, também, das técnicas disponíveis.

No caso apresentado, recebeu-se a existência de neoplasia associada e a avaliação infrutífera por EDA e colonoscopia, até aí efectuada, e a positividade da pesquisa de sangue oculto nas fezes, impuseram a necessidade de outros exames comple-

mentares. Protelou-se o início da terapêutica com ferro para não interferir com a avaliação.

A evidência de lesões simultâneas difusas no duodeno e íleon na videoendoscopia por cápsula, num doente sem história anterior de doença intestinal e sob tratamento com AINEs, é sugestiva de toxicidade relacionada com estes fármacos.⁸ No entanto, e atendendo a que a cápsula não permite a realização de biópsia, estaremos sempre perante um diagnóstico presuntivo, não permitindo este achado excluir, em definitivo, outras causas de erosão e ulceração intestinal, nomeadamente uma doença inflamatória intestinal. Além de nunca ter tido sintomatologia evocadora de patologia inflamatória intestinal, a evolução favorável do doente após a suspensão do fármaco e a imediata recuperação dos valores da anemia são dados a favor da nossa hipótese diagnóstica.

O reduzido número de casos descritos de toxicidade intestinal relacionada com AINEs pode não significar a sua frequência rara, mas pelo contrário traduzir a dificuldade do seu diagnóstico. Os doentes que regularmente tomam AINEs têm um risco acrescido de inflamação, ulceração da mucosa do intestino delgado e hemorragia, cuja tradução clínica poderá ser uma anemia e/ou hipoalbuminemia.⁹⁻¹¹ O doente do caso descrito apresentava estas duas alterações.

Nos últimos anos têm sido delineados muitos estudos com o objectivo de verificar a frequência de lesões intestinais em doentes medicados com AINEs.^{10,12-14} A investigação tem sido efectuada com vários métodos diagnósticos e vários grupos populacionais. Em confronto com os métodos radiológicos anteriormente utilizados, a enteroscopia por sonda e a videoendoscopia são os exames com maior especificidade na detecção de lesões da mucosa intestinal e, por isso, nos estudos mais recentes, os mais utilizados.¹²⁻¹⁵ A população alvo destes estudos é variada sendo que a amostra inclui, muitas vezes e em grande número, doentes com patologia crónica articular, sob terapêutica regular com AINEs.^{10,12-14,16} As lesões intestinais são identificadas pelos exames referidos em 11,5% a 75% dos indivíduos medicados com estes fármacos, podendo traduzir-se numa enteropatia sub-clínica silenciosa ou originar complicações mais graves que podem mesmo levar à morte^{12-14,17}. O espectro de lesões identificadas nesses estudos e em casos individuais relatados, varia desde simples lesões punctiformes («red spots»), erosões e úlceras a estenoses, «diafragmas» e perfurações.^{12-14,17-20}

Estudos também recentes, têm demonstrado que os inibidores selectivos da COX-2 embora pareçam mais seguros neste contexto, podem provocar lesões intestinais semelhantes às dos AINEs não selectivos.^{16,21}

No entanto, apesar da existência de muitos estudos, poucos foram os que estimaram o verdadeiro impacto das consequências dessas lesões. Existem poucos dados na Europa sobre a frequência de hospitalizações por complicações intestinais relacionada com AINEs. A incidência anual de hospitalizações por complicações intestinais associadas a estes fármacos, estimada a partir de uma base de dados Norte Americana (ARAMIS), é de 0,19 por 100 doentes-ano nos doentes com artrite reumatóide e 0,23 por cada 100 doentes-ano nos doentes com osteoartrose.²²

Endereço para correspondência:

Mónica Bogas
Prç Linha Vale do Lima, nº2 Bl.3- Edif.2, 4º andar
4900-296 Meadela, Viana do Castelo
E-mail: monica.bogas@sapo.pt

Referências

- Matteson E, Cohen M, Conn D. Rheumatoid arthritis: Clinical features and systemic involvement. In: Klippel J, Dieppe P. Rheumatology. London: Mosby, 1998; vol.2: 5.4.1-5.4.8.
- Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2001;30:40-44.
- Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:353-354.
- Thiefin G, Beaugier L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine* 2005;72:286-94.
- John W. Adamson. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, Inc, 2004. 16th International edition. 586-592.
- American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:197-200.
- Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:97-124.
- Chutkan R, Toubia N. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal tract: diagnosis by wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:67-85.
- Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small- intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987;2:711-714.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362-366.
- Davies NM, Jamali F, Skeith KJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy and severe chronic anemia in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1996;39:321-324.
- Hayashi Y, Yamamoto H, Kita H, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy. *World Journal of Gastroenterology* 2005;11:4861-4864.
- Grahm DY, Opekun AR, Willingham FE, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2005;3:55-59.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Theodhurs Asgeir, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-1178.
- Eliakim AR. Video capsule endoscopy of the small bowel (PillCam SB). *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:124-127.
- Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-292.
- Morris AJ, Mackenzie JF. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992; 33: 887-889.
- Yousfi MM, De Petris G, Leighton JA, et al. Diaphragm disease after use of nonsteroidal anti-inflammatory agents: first report of diagnosis with capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:686-691.
- Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: inflammatory lesions. *Endoscopy* 2005; 37:769-775.
- Yoon KH, Ng SC. A case of sulindac-induced enteropathy resulting in jejunal perforation. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:116-119.
- Witter J. NDA 20-998/S-009. Medical officer review. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
- Singh G. Recent considerations in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105:31-38.