

Perfuração do ceco associada a bezoar de poliestirenosulfonato de cálcio - uma entidade rara

Cecum perforation associated with a calcium polystyrene sulfonate bezoar - a rare entity

Autores

David Carvalho Fiel¹ 

Iolanda Santos¹

Joana Eugénio Santos¹

Rita Vicente¹

Susana Ribeiro¹

Artur Silva¹

Beatriz Malvar¹

Carlos Pires¹

¹ Hospital do Espírito Santo de Évora, Largo Senhor da Pobreza, Évora, Portugal.

RESUMO

A hipercalemia é um dos distúrbios eletrolíticos mais comuns, responsável por um grande número de desfechos adversos, incluindo arritmias potencialmente fatais. Quelantes de potássio são amplamente prescritos para o tratamento da hipercalemia, mas infelizmente são muitos os eventos adversos associados ao seu uso, em particular os gastrointestinais. A identificação de pacientes com risco mais elevado para complicações graves associadas aos quelantes de potássio atualmente em uso, como necrose e perfuração do cólon, pode evitar desfechos fatais. O presente artigo descreve o caso de um homem de 56 anos com diabetes secundário e doença renal crônica em tratamento por hipercalemia com poliestirenosulfonato de cálcio (PSC). Posteriormente o paciente apresentou abdômen agudo devido a perfuração do ceco e foi submetido a uma ressecção ileocecal, mas acabou indo a óbito por choque séptico uma semana mais tarde. Durante a cirurgia, uma massa branca sólida foi isolada no lúmen do cólon. A massa foi identificada como um bezoar de PSC, uma massa de fármaco de rara ocorrência formada no trato gastrointestinal que contribuiu para a perfuração. História pregressa de gastrectomia parcial e vagotomia foi identificada como provável fator de risco para o desenvolvimento do bezoar de PSC. Espera-se que os dois novos quelantes de potássio - patiomer e ciclossilicato de zircônio sódico - ajudem a tratar pacientes de alto risco em um futuro próximo.

Palavras-chave: Hiperpotassemia; Potássio; Cálcio; Bezoares.

ABSTRACT

Hyperkalemia is one of the most common electrolyte disorders, responsible for a high number of adverse outcomes, including life-threatening arrhythmias. Potassium binders are largely prescribed drugs used for hyperkalemia treatment but unfortunately, there are many adverse events associated with its use, mostly gastrointestinal. Identification of patients at highest risk for the serious complications associated with the current potassium binders, such as colon necrosis and perforation, could prevent fatal outcomes. The authors present a case of a 56-year-old man with secondary diabetes and chronic renal disease that was treated for hyperkalemia with Calcium Polystyrene Sulfonate (CPS). He later presented with acute abdomen due to cecum perforation and underwent ileocecal resection but ultimately died from septic shock a week later. During surgery, a solid white mass was isolated in the lumen of the colon. The mass was identified as a CPS bezoar, a rare drug-mass formed in the gastrointestinal tract that contributed to the perforation. A previous history of partial gastrectomy and vagotomy was identified as a probable risk factor for the CPS bezoar development. Hopefully, the two new potassium binders patiomer and sodium zirconium cyclosilicate will help treat such high-risk patients, in the near future.

Keywords: Hyperkalemia; Potassium; Calcium; Bezoars.

INTRODUÇÃO

A hipercalemia é um dos distúrbios eletrolíticos mais comuns, responsável por um grande número de desfechos adversos, incluindo arritmias potencialmente fatais¹. Embora pouco se saiba sobre a verdadeira incidência e prevalência de hipercalemia na população em geral devido à falta de estudos

epidemiológicos, ela pode afetar até 50% dos pacientes de risco mais elevado, notadamente os com doença renal crônica (DRC) e doença renal terminal (DRT) em diálise¹. Correlações foram estabelecidas entre hipercalemia e outros fatores de risco, como idade avançada, raça caucasiana, diabetes mellitus (DM) e uso de bloqueadores do

Data de submissão: 21/07/2018.

Data de aprovação: 23/09/2018.

Correspondência para:

David Carvalho Fiel.

E-mail: davidcarvalhofiel@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0158



sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA)¹. O tratamento desses pacientes pode ser bastante desafiador, uma vez que são eles os que mais se beneficiam do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mas que igualmente mais correm risco de desenvolver hipercalemia potencialmente fatal. Como demonstrado em estudos retrospectivos e observacionais, muitos pacientes que deveriam ser tratados com BSRAA segundo as diretrizes recebem doses subterapêuticas ou interrompem o medicamento por conta de hipercalemia, com consequentes desfechos piores e mortalidade². Tais observações enfatizam a importância de estratégias que reduzam os níveis séricos de potássio e os mantenham na faixa da normalidade, incluindo medicamentos como os quelantes de potássio. Quelantes de potássio são resinas artificiais que se ligam a íons de potássio no trato gastrointestinal (TGI), trocando esses íons por cátions de cálcio (Ca²⁺) ou sódio (Na⁺) e hidrogênio (H⁺), impedindo assim que o potássio seja absorvido.

Duas classes de quelantes de potássio são amplamente comercializadas na maioria dos países: poliestirenosulfonato de cálcio (PSC) e poliestirenosulfonato de sódio (PSS), diferindo no cátion fixado à resina que é trocado pelo potássio no lúmen intestinal. Contudo, esses medicamentos têm baixa tolerabilidade digestiva e produzem eventos adversos que comumente levam à suspensão do tratamento pelos próprios pacientes, como constipação, diarreia e dor abdominal.

Patiromer e ZS-9 (ciclossilicato de zircônio sódico) são novos quelantes de potássio ainda não disponíveis em alguns países, que oferecem boa tolerabilidade e resultados promissores no tocante ao tratamento de pacientes com hipercalemia³.

O presente artigo descreve um caso de evento adverso grave associado a quelante de potássio, uma perfuração do ceco associada a um bezoar de PSC (Tabela 1).

APRESENTAÇÃO DO CASO

Um homem caucasiano de 56 anos chegou no pronto-socorro (PS) com uma lesão dolorosa no pé direito presente há dois meses. O paciente relatou histórico de pancreatite crônica alcoólica e DM secundária em idade precoce, que posteriormente culminou com nefropatia diabética. No momento da internação o paciente cursava com DRC estágio IV e acidose tubular renal (ATR) tipo IV. Ele também apresentava hipertensão, histórico de úlcera duodenal com estenose resolvida por gastrectomia parcial (reconstrução à Billroth II e vagotomia) aos 45 anos de idade, acidente vascular cerebral isquêmico aos 52 anos de idade, hipotireoidismo e transtorno depressivo grave. O paciente era cronicamente tratado com insulina, enalapril, nifedipina, darbepoetina alfa, bicarbonato de sódio, clopidogrel, rosuvastatina, levotiroxina, escitalopram e pantoprazol. Ele também já fora tratado com quelante de potássio (poliestirenosulfonato de cálcio) durante episódios de hipercalemia grave, mas o tratamento foi interrompido poucas semanas antes de sua chegada ao PS em função de uma redução excessiva dos níveis de potássio. O paciente não relatou histórico de alergias.

Na observação clínica no PS, o paciente apresentava úlcera profunda com exposição do tendão e edema perilesional - celulite - no pé direito, associada a necrose do segundo e terceiro artelhos ipsilaterais. O exame abdominal não revelou achados dignos de nota. O paciente teve que ser internado para antibioticoterapia endovenosa e desbridamento cirúrgico da úlcera, com

TABELA 1 PRINCIPAIS EVENTOS CLÍNICOS DO CASO APRESENTADO

	APRESENTAÇÃO	22º DIA DE INTERNAÇÃO	25-30º DIA DE INTERNAÇÃO	30º DIA DE INTERNAÇÃO
Observação	Úlcera e celulite no pé direito.	Hipercalemia (K ⁺ 6,0 mmol/L).	Hipocalemia (K ⁺ 2 mmol/L).	Perfuração do ceco com peritonite.
Manejo	<ul style="list-style-type: none"> • Injeção endovenosa de piperacilina/tazobactam de longa duração. • Amputação do segundo e terceiro artelhos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição nutricional de potássio. • Aumento da dose de insulina. • Prescrição de PSC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupção do PCS. • Prescrição de espironolactona. • Grandes volumes de K⁺ endovenoso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ressecção ileocecal (remoção do bezoar). • Início de imipenem/cilastatina.
Desfecho	Amputação de membro inferior direito.	Hipocalemia (2,0 mmol/L).	Hipocalemia refratária. Formação de Bezoar de CPS	Óbito por choque séptico.

amputação do segundo e terceiro artelhos do pé direito. Apesar da administração endovenosa de longa duração de piperacilina/tazobactam e da intervenção cirúrgica local, a lesão do pé continuou a piorar e o paciente teve que sofrer amputação da perna direita no vigésimo segundo dia de internação.

Após a amputação o paciente desenvolveu hipercalemia (K^+ 6,0 mmol/L) sem resposta a restrição nutricional de potássio e elevação da dose de insulina, levando, portanto, à prescrição de PSC. Os níveis de potássio caíram de forma constante, porém em maior grau do que o esperado, o que fez com que no sétimo dia de tratamento as resinas fossem suspensas. Não obstante, a hipocalcemia continuou a piorar nos dias seguintes, chegando a níveis mínimos de 2,0 mmol/L, momento em que suplementação endovenosa de potássio em grandes quantidades se fez necessária. Espironolactona também foi prescrita. O paciente queixou-se de constipação e desconforto abdominal leve que poderia ser atribuído somente à hipocalcemia, mas conseguia evacuar a cada dois dias, o que eliminou as suspeitas em torno de uma complicação maior naquele instante. Os nefrologistas consultados sugeriram que um evento raro - o desenvolvimento de um bezoar de resina de troca iônica - seria uma explicação plausível para a hipocalcemia não responsiva no cenário em questão.

No 33º dia de internação, o paciente queixou-se de dor abdominal difusa e fraqueza geral. Seu abdômen estava distendido e dolorido, com reação peritoneal. Os exames de sangue mostraram elevação dos parâmetros de infecção (leucócitos $10,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ com contagem de neutrófilos em 89,6%; proteína C-reativa de 25,6 mg/dL) aparentemente não relacionada ao quadro clínico inicial, uma vez que o coto da amputação estava limpo e sem sinais de infecção. A radiografia revelou pneumoperitônio (Figura 1) e o paciente foi imediatamente transferido para o bloco cirúrgico para uma laparotomia exploratória, que revelou perfuração do ceco com peritonite. O diagnóstico motivou uma ressecção ileocecal com ileostomia e administração endovenosa de antibióticos de amplo espectro (imipenem/cilastatina). Durante a cirurgia foi removida uma massa branca sólida do lúmen do ceco ressecado, interpretada como um bezoar de PSC.

A peça ressecada do cólon apresentava superfície externa acinzentada, focos hemorrágicos e placas esbranquiçadas. O exame histológico (Figura 2) denotou serosite e isquemia transmural. O exame patológico não determinou se a perfuração do ceco foi favorecida pela ulceração da mucosa causada por exposição à resina ou pela obstrução do lúmen pelo bezoar de PSC.

Figura 1. Radiografia torácica do paciente exibindo pneumoperitônio (seta preta).

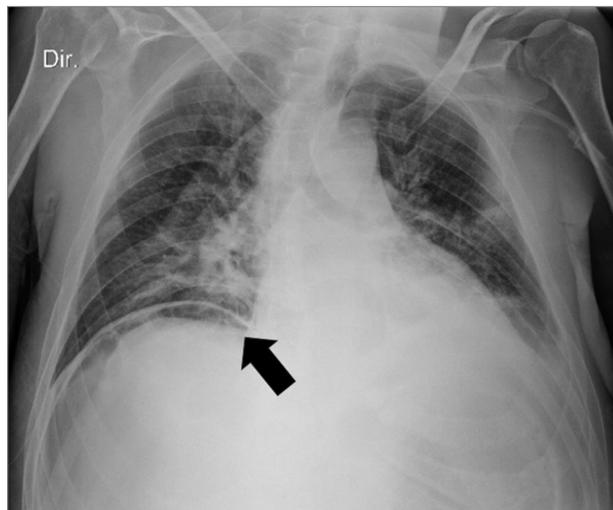
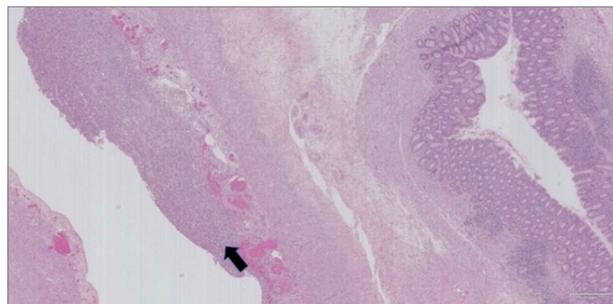


Figura 2. Achados histopatológicos do fragmento ressecado exibindo serosite (seta preta) e isquemia transmural.



Enterococcus faecium foi posteriormente isolado no derrame peritoneal e identificado nas hemoculturas. Infelizmente, apesar de todas as medidas de suporte tomadas na Unidade de Terapia Intensiva, o paciente foi a óbito uma semana após a colectomia por choque séptico.

DISCUSSÃO

Quelantes de potássio foram associados a vários eventos adversos, em particular os gastrointestinais, variando de constipação leve a complicações raras potencialmente fatais, como a descrita no presente relato de caso. Efeitos adversos gastrointestinais graves, incluindo perfuração colônica, foram documentados em ambos os tipos de resina - poliestirenosulfonato de sódio e cálcio - prescritas em combinação com sorbitol ou isoladamente⁴. Embora o cólon seja a localização preferencial da lesão, sabe-se que lesões podem ocorrer nos segmentos mais proximais do TGI. Em 30% dos casos, lesões são identificadas no esôfago, estômago ou intestino delgado⁵.

As alterações fisiopatológicas da mucosa exposta a quelantes de potássio são geralmente discretas, porém

bastante erráticas, variando entre edema da mucosa, ulceração, colite pseudomembranosa e necrose transmural⁶. Haupt HM et al. demonstraram que a inoculação de tecido com PSS pode levar a reação inflamatória em 24 horas. A liberação de citocinas e prostaglandinas leva a maior comprometimento dos mecanismos hemodinâmicos locais, culminando em lesão vascular e da mucosa⁷. Ziv Harel et al. identificaram 58 casos de eventos adversos gastrointestinais graves associados ao uso de PSS em uma revisão de casuísticas e relatos de caso, incluindo necrose franca e perfuração⁵. Portanto, o uso isolado de resinas pode frequentemente levar a lesão do TGI, independentemente da formação de bezoar de fármaco, além de induzir obstrução intestinal. Em alguns casos cristais do fármaco podem ser encontrados na avaliação de peças patológicas, corroborando a presença da resina como agente etiológico da lesão. Contudo, apesar de existir *in vivo*, tais cristais podem frequentemente ser perdidos durante a preparação física da peça, permanecendo, assim, não detectados.

Apesar da interrupção do tratamento com PSC, a hipocalcemia grave observada no presente caso durou dias e exigiu suplementação endovenosa de potássio. Tal manifestação sugere uma forte e incessante influência do quelante de potássio, melhor explicada pela presença sustentada do fármaco no interior do TGI. A melhor hipótese era que um bezoar de PSC se formara dentro do lúmen intestinal.

O bezoar é um corpo estranho rígido, sólido e persistente localizado no TGI. A maioria dos bezoares situa-se no estômago. No entanto, eles podem ser encontrados em todo o TGI, incluindo esôfago e cólon. Dependendo do material de origem, quatro diferentes tipos de bezoares foram descritos: fitobezoares, tricobezoares (bolas de pelo), corpos estranhos semelhantes a pedras e farmacobezoares (induzidos por fármacos)⁸. Pouco se sabe sobre os farmacobezoares, uma vez que apenas cerca de 30 artigos foram publicados sobre o assunto. A maioria se desenvolve no estômago⁸, formados pela ligação anômala de fármacos em função de alterações na estrutura anatômica, motilidade ou secreções do TGI. Supõe-se que o fator de risco mais comum seja histórico de cirurgia gástrica⁹. DM e uso de antiácidos também figuram entre os fatores predisponentes reconhecidos. O diagnóstico clínico é geralmente difícil. Assim, os farmacobezoares são geralmente diagnosticados durante cirurgias ou exames endoscópicos⁸.

No tocante ao uso de quelantes de potássio, vários fatores de risco foram identificados como contribuintes para lesão gastrointestinal induzida por essa classe de fármaco: DRC e DRT (níveis elevados de renina predispoem pacientes a isquemia mesentérica não oclusiva por vasoconstrição mediada pela angiotensina II); estado

pós-operatório (hipotensão, distensão do cólon induzida pelo íleo com conseqüente redução do fluxo sanguíneo colônico e diminuição da motilidade intestinal causada por opioides; constipação eleva o risco de lesão); e transplante de órgãos sólidos (pode haver risco aumentado associado a imunossupressores que afetam adversamente os mecanismos normais de proteção e reparação das células gastrointestinais)⁵. Os quelantes de potássio devem ser evitados nesses pacientes, ou pelo menos prescritos em pequena dose, com monitorização frequente. Acreditamos ser necessária uma notificação de advertência ao prescrevermos quelantes de potássio para pacientes como o descrito no presente caso, em que haja histórico de gastrectomia parcial e vagotomia.

Não há diretrizes específicas para o tratamento de bezoares de quelantes de potássio, mas apenas para suas complicações. Endoscopia e laparotomia não são consideradas no estágio inicial para remover a massa de resina. Catárticos osmóticos também devem ser evitados. A recomendação atual é a interrupção do tratamento medicamentoso, juntamente com a melhora hemodinâmica para evitar quadro de hipoperfusão gastrintestinal que possa induzir necrose transmural, refletindo a conduta adotada no presente caso¹⁰. Infelizmente, a perfuração do ceco ocorreu alguns dias mais tarde. Em casos de perfuração livre na cavidade abdominopélvica, o cirurgião deve tentar remover os cristais de quelante de potássio do peritônio. Lavagem colônica na mesa de cirurgia pode ser realizada para garantir que toda a resina seja removida do lúmen. A criação de uma anastomose primária é desaconselhada¹⁰. A repetição de procedimento cirúrgico exploratório é frequente, dado que novas perfurações podem ocorrer em função de partículas de quelante de potássio remanescentes nos espaços intraluminal e peritoneal¹⁰.

O futuro tratamento da hipercalcemia aguda e crônica provavelmente será alterado por duas terapias emergentes e promissoras: patiromer e ciclossilicato de zircônio sódico (Tabela 2). O patiromer (Veltassa[®]), aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em outubro de 2015 e pela European Medicines Agency (EMA) em julho de 2017, é um polímero orgânico não absorvível que se liga ao potássio em troca de cálcio, principalmente no cólon distal, onde a concentração de potássio livre é mais elevada⁽³⁾. É um trocador de cátions não seletivo, com início de ação em torno de sete horas e duração de efeito de 48 horas¹¹. O uso de patiromer foi associado a casos de hipomagnesemia e constipação, mas o medicamento parece ser mais bem tolerado que outros quelantes de potássio disponíveis no mercado³.

O ciclossilicato de zircônio sódico, também conhecido como ZS-9 (Lokelma[®]), é um trocador inorgânico

TABELA 2 COMPARAÇÃO ENTRE DOIS NOVOS TRATAMENTOS DE HIPERCALEMIA RECENTEMENTE LANÇADOS NO MERCADO

	POLIESTIRENOSSULFONATO (PS)	PATIROMER	ZS-9: CICLOSSILICATO DE ZIRCÔNIO SÓDICO
ESTRUTURA	Copolímero sulfonado reticulado de poliestireno.	Polímero orgânico esférico (suspensão oral).	Polímero inorgânico esférico cristalino microporoso (pó).
MECANISMO	Não absorvido.	Não absorvido.	Não absorvido.
	Troca K ⁺ por Ca ²⁺ ou Na ⁺ . Quelante não seletivo.	Troca K ⁺ por Ca ²⁺ . Quelante não seletivo.	Troca K ⁺ por Na ⁺ . Altamente seletivo para K ⁺ (125x mais que PS).
AÇÃO	Estômago e principalmente cólon.	Cólon distal. Efeito sustentado por 24-48h.	Duodeno, jejuno, íleo e cólon.
POPULAÇÃO DRC	Testado em populações com DRC.	Testado em populações com DRC.	Testado em populações com DRC.
PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS	Dor abdominal. Diarreia ou constipação. Úlcera/perfuração intestinal. Hipercalcemia, hipocalcemia.	Hipomagnesemia. Hipocalcemia. Constipação.	Edema. Hipocalcemia.
PRINCIPAIS VANTAGENS	Quelante de potássio.	Melhor tolerado. Controla calcemia na DRC. Compatível com BSRAA.	Melhor tolerado. Poderoso quelante de K ⁺ . Compatível com BSRAA.

microporoso de cátions altamente seletivo aprovado por FDA/EMA em 2018 que aprisiona potássio no trato intestinal em troca de sódio e hidrogênio. Sua grande vantagem é que ele oferece 9,3 vezes mais capacidade de quelação de potássio do que o PSS e é mais de 125 vezes mais seletivo para o potássio do que o poliestirenosulfonato. Embora eventos adversos gastrointestinais como edema e hipocalcemia tenham sido associados ao ZS-9, vários estudos demonstram que o fármaco apresenta bom perfil de segurança e capacidade de reduzir consistentemente os níveis séricos de potássio³.

Em conclusão, a administração de PSC e PSS pode resultar em eventos adversos gastrointestinais graves. A falta de um medicamento alternativo para o tratamento da hipercalemia crônica faz com que o uso desses medicamentos e as manifestações de seus efeitos adversos sejam bastante frequentes. O presente artigo descreveu um caso raro de farmacobezoar de quelante de potássio que contribuiu para a ocorrência de perfuração do ceco. Os autores acreditam que a gastrectomia parcial e a vagotomia (realizada vários anos antes para o tratamento de úlcera duodenal com estenose) foram fatores de risco relevantes para o desenvolvimento do bezoar de quelante de potássio e sugerem que, para esses pacientes, devemos buscar uma opção alternativa de tratamento para hipercalemia. A recente disponibilização do patiromer e do ZS-9 como novos quelantes de potássio pode mudar o paradigma do tratamento da hipercalemia.

REFERÊNCIAS

1. Kovsdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl* 2016;6:3-6.
2. Epstein M. Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. *Kidney Int Suppl* 2016;6:20-8.
3. Weir MR. Current and future treatment options for managing hyperkalemia. *Kidney Int Suppl* 2016;6:29-34.
4. Kamel KS, Schreiber M. Asking the question again: are cation exchange resins effective for the treatment of hyperkalemia? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4294-7.
5. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013;126:264e9-24.
6. Chatelain D, Brevet M, Manaoui D, Yzet T, Regimbeau JM, Sevestre H. Rectal stenosis caused by foreign body reaction to sodium polystyrene sulfonate crystals (Kayexalate). *Ann Diagn Pathol* 2007;11:217-9.
7. Haupt HM, Hutchins GM. Sodium polystyrene sulfonate pneumonitis. *Arch Intern Med* 1982;142:379-81.
8. Erdemir A, Ağalar F, Çakmakçı M, Ramadan S, Baloğlu H. A rare cause of mechanical intestinal obstruction: Pharmacobezoar. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;31:92-3.
9. Kement M, Ozlem N, Colak E, Kesmer S, Gezen C, Vural S. Synergistic effect of multiple predisposing risk factors on the development of bezoars. *World J Gastroenterol* 2012;18:960-4.
10. Rodríguez-Luna MR, Fernández-Rivera E, Guarneros-Zárate JE, Tueme-Izaguirre J, Hernández-Méndez JR. Cation Exchange Resins and colonic perforation. What surgeons need to know. *Int J Surg Case Rep* 2015;16:102-5.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new drug to treat hyperkalemia [Internet]. Silver Spring: FDA; 2015 [cited 2018 Jun 15]. Available from: <https://www.pharmacist.com/article/fda-approves-new-drug-hyperkalemia>