

# ESOFAGITE ULCERATIVA ASSOCIADA AO USO DE ALENDRONATO DE SÓDIO: achados histopatológicos e endoscópicos

Paula Ávila FERNANDES<sup>1,2</sup>, Marcelo Soares PIRES<sup>3</sup> e Agostinho Pinto GOUVÊA<sup>1</sup>

**RESUMO - Racional** - A esofagite induzida por drogas pode ser decorrente do contato prolongado do medicamento com a mucosa ou de alterações das condições locais da mucosa esofágica. O uso de alendronato de sódio, um inibidor da reabsorção óssea utilizado na prevenção e tratamento da osteoporose, tem sido recentemente citado como causa de lesões no trato gastrointestinal superior. **Objetivo** - Descrever os achados clínicos, endoscópicos e histopatológicos de pacientes com esofagite ulcerativa associada ao uso de alendronato de sódio. **Pacientes** - Quatro pacientes do sexo feminino e um do sexo masculino, em tratamento de osteoporose com alendronato de sódio, submetidos a endoscopia digestiva alta seguida de biopsia esofágica. **Resultados** - Os pacientes apresentavam idade entre 64 e 84 anos e sintomatologia dispéptica após um período de 2 a 12 meses de uso de alendronato de sódio. A endoscopia digestiva mostrou área de mucosa friável, com erosão e/ou ulceração recobertas por fibrina, localizadas no terço distal do esôfago. O exame histopatológico mostrou esofagite ulcerativa caracterizada por material necrofibrinopurulento e tecido de granulação, além de material amarelado e refringente à luz polarizada. Os pacientes evoluíram com remissão completa dos sintomas após suspensão da droga. **Conclusões** - As lesões esofágicas associadas ao uso de alendronato de sódio não são freqüentes e parecem estar relacionadas ao uso incorreto da medicação. Os endoscopistas e patologistas devem ficar atentos à possibilidade do uso de alendronato de sódio diante do diagnóstico de úlceras esofágicas em pacientes idosos, principalmente do sexo feminino. Esta identificação implicaria em melhor tratamento dos pacientes.

**DESCRITORES** - Esofagite, induzida quimicamente. Alendronato, efeitos adversos.

## INTRODUÇÃO

A esofagite induzida por drogas tem sido descrita há muitos anos, conhecendo-se várias substâncias capazes de causar dano à mucosa esofágica, principalmente os antiinflamatórios e antibióticos. A lesão é secundária ao contato prolongado do medicamento com a mucosa esofágica e à habilidade do medicamento de alterar as condições locais da mucosa<sup>(2)</sup>.

O alendronato de sódio (AL) é droga não-hormonal utilizada no tratamento da osteoporose, doença de Paget e na hipercalcemia associada a processos malignos. Seu mecanismo de ação consiste na diminuição da reabsorção óssea, através

da inibição específica da atividade osteoclástica, sem interferir na formação óssea<sup>(8,11)</sup>. A presença de alterações nas mucosas do trato gastrointestinal superior e oral tem sido relatada em associação com o AL, desde a sua liberação comercial nos Estados Unidos e Reino Unido em 1995<sup>(6,7,8)</sup>. Dentre as regiões acometidas, destaca-se o esôfago. Recentemente, vários trabalhos têm demonstrado esofagite associada ao uso de AL, de intensidade variando de leve a acentuada, com ulceração e por vezes, complicando-se com estenose esofágica<sup>(1,3,4,14,17)</sup>. Ulceração em mucosa de anastomose esôfago-entérica também tem sido relatada<sup>(5)</sup>.

Contrariamente a estes relatos, outros autores têm observado através de estudos endoscópicos, que é muito baixo o

Trabalho realizado no Laboratório Núcleo – Anatomia Patológica e Citopatologia, Belo Horizonte, MG.

<sup>1</sup> Laboratório Núcleo – Anatomia Patológica e Citopatologia, Belo Horizonte, MG. <sup>2</sup> Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. <sup>3</sup> Clínica Dr. Marcelo Soares Pires, Manhuaçu, MG.

Endereço para correspondência: Dr. Agostinho Pinto Gouvêa - Rua dos Otonis, 705 - Sala 505 - 30150-270 - Belo Horizonte, MG. e-mail: apgouvea@terra.com.br

risco de lesões do trato gastrointestinal superior decorrente do uso de AL, principalmente quando comparado com outras drogas, tais como aspirina e anti-inflamatórios não-esteróides<sup>(10,13)</sup>.

No presente estudo foram descritos os achados histopatológicos e clínico-endoscópicos de cinco casos de esofagite ulcerativa associada ao uso de AL.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Esta casuística consiste de quatro pacientes do sexo feminino e um do sexo masculino, em tratamento de osteoporose com AL, submetidos a endoscopia digestiva alta, seguida de biópsia esofágica, realizada por um dos autores do estudo. Os casos foram selecionados entre as biópsias examinadas no Laboratório Núcleo – Anatomia Patológica e Citopatologia, em Belo Horizonte, MG, no período de abril de 1998 a agosto de 2001.

As características clínicas foram revistas e os exames endoscópicos classificados em quatro categorias, segundo os critérios propostos por SAVARY e MILLER<sup>(18)</sup>. As biópsias endoscópicas foram processadas rotineiramente, incluídas em parafina, coradas pelo método da hematoxilina-eosina e examinadas ao microscópio óptico. Foram pesquisadas as seguintes características histológicas: presença ou ausência de tecido de granulação, exsudato necrofibrinoinflamatório, reação gigantocelular tipo corpo estranho, alterações do epitélio escamoso adjacente, presença de células escamosas gigantes, de inclusões virais e fungos. Os cortes histológicos foram também examinados à microscopia de luz polarizada para identificação de cristais birrefringentes.

### RESULTADOS

Após revisão dos arquivos, foram identificadas 716 biópsias esofágicas, sendo 33 (4,6%) casos de esofagite ulcerativa. Dentre estas, em cinco havia a informação clínica de uso de AL pelos pacientes. Nestes casos, a idade dos pacientes variou de 64 a 84 anos (média:  $74,2 \pm 7,8$  anos) e o tempo médio de uso de AL (10 mg/dia) foi de  $5,6 \pm 3,8$  meses. Ao exame endoscópico, todos os pacientes apresentaram área de mucosa friável, com erosão e/ou ulceração recobertas por fibrina, localizadas no terço distal. Em um dos pacientes, as lesões eram extensas, acometendo

também o terço médio esofágico, além de apresentar área de estenose parcial, o que não impediu a progressão do endoscópio (Tabela 1).

O exame histopatológico das biópsias mostrou área de ulceração associada a material necrofibrinopurulento e tecido de granulação. O epitélio escamoso adjacente apresentava alterações reacionais de intensidade variável. Material amarelado e refringente à luz polarizada foi observado em todas as biópsias de permeio ao exsudato inflamatório (Figura 1). Não foram identificados fungos ou alterações celulares compatíveis com infecção virótica. Células gigantes multinucleadas tipo corpo estranho e células escamosas gigantes não foram identificadas.

Todos os pacientes evoluíram com remissão completa dos sintomas após suspensão da droga e tratamento com omeprazol, não se observando complicações, como estenose esofágica.

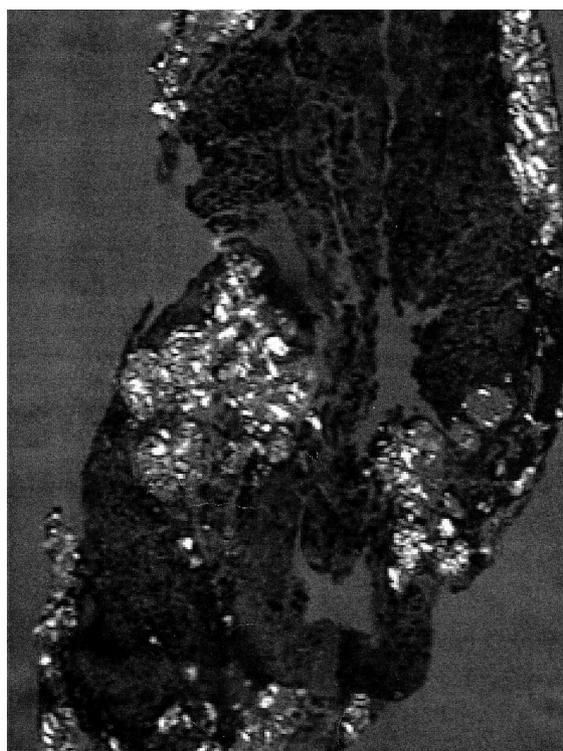


FIGURA 1 – Material refringente à luz polarizada em biópsia esofágica (H-E, 100x)

TABELA 1 – Achados clínicos e endoscópicos dos pacientes em uso de AL

Casos	Idade (anos)	Sintomas	Tempo de uso de medicação	Gradação da esofagite
1	84	sialorréia, azia, pirose e odinofagia há 2 meses	2 meses	grau IV/IV
2	64	odinofagia há 1 semana	5 meses	grau II/IV
3	78	eructação e pirose há 1 mês	12 meses	grau IV/IV
4	76	odinofagia há 3 meses	5 meses	grau IV/IV
5	69	epigastria há 4 meses	4 meses	grau IV/IV

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos, diversos trabalhos têm relatado os aspectos clínicos, endoscópicos e histopatológicos da esofagite ulcerativa associada ao uso de AL<sup>(1,3,4,14,17)</sup>. No período compreendido entre abril de 1998 a agosto de 2001, detectaram-se 33 casos de esofagite ulcerativa, dos quais 18,2% eram secundários à candidíase, 15,2% estavam associados ao uso de AL e em 66,7% não foi possível definir a etiologia.

ABRAHAM et al.<sup>(1)</sup> relataram 10 casos de esofagite ulcerativa relacionada ao uso de AL, dentre 91 mulheres com 50 anos ou mais que apresentavam úlcera ou erosão esofágica.

Em relatos anteriores, LIEBERMAM e HIRSCH<sup>(12)</sup> estudaram 994 pacientes com osteoporose tratadas com AL e placebo, encontrando cerca de 1,5% de esofagite ulcerativa em ambos os grupos. Nessa série, os autores atribuem o baixo risco de lesão esofágica grave aos intervalos curtos de acompanhamento das pacientes, nos quais as instruções quanto ao uso correto do medicamento eram reforçadas. A lesão por AL parece ser decorrente da agressão direta da mucosa esofágica secundária ao contato prolongado da pílula. A recomendação para o uso do medicamento inclui sua ingestão com, no mínimo, 200 mL de água e a informação ao paciente que ele não deve deitar-se durante os 30 minutos subsequentes. Dessa forma, a ingestão correta do AL e o acompanhamento regular dos pacientes estariam associados ao baixo risco de lesões esofágicas graves<sup>(2)</sup>.

No presente trabalho, os pacientes apresentaram sintomatologia dispéptica associada com esofagite endoscópica de graus variados, que evoluíram com remissão do quadro após a suspensão do AL e uso de omeprazol. O tempo de uso de AL dos pacientes variou de 2 a 12 meses e a odinofagia foi o sintoma mais freqüente, semelhante aos resultados de ABRAHAM et al.<sup>(1)</sup>, cuja duração de uso do AL variou de 2 semanas a 12 meses, sendo a disfagia o sintoma mais freqüente.

Os achados endoscópicos encontrados nos pacientes desta série mostraram ulceração e erosão na mucosa esofágica, predominantemente no terço distal. O quadro associado de gastrite endoscópica erosiva leve do antro foi observado em dois pacientes. Em estudo clínico prospectivo realizado com pacientes ingerindo doses mais elevadas (40 mg/dia) de AL, LANZA et al.<sup>(10)</sup> mostraram que 3% dos pacientes apresentaram úlceras e/ou grande número de erosões gástricas. O mesmo foi verificado em pacientes que fizeram uso de risedronato, outro medicamento que tem sido recentemente utilizado para o tratamento de osteoporose. Em contraste, neste mesmo estudo, 60% dos pacientes que receberam aspirina apresentaram acometimento gástrico.

A maioria dos trabalhos referentes às lesões esofágicas associadas ao uso de AL enfatiza os achados clínicos e endoscópicos, sendo escassos aqueles que discutem os aspectos histopatológicos. Apesar de não existirem alterações patológicas específicas da esofagite associada ao uso de AL, os achados da presente casuística são mais

sugestivos de esofagite ulcerativa induzida por medicamento, quando comparados com outras causas de úlcera esofágica. Aspecto que deve ser salientado é a presença de cristais refringentes à luz polarizada em meio ao exsudato inflamatório encontrados em todas as biopsias examinadas. Estes cristais são semelhantes àqueles obtidos a partir do esmagamento de comprimidos de AL realizado e descrito por outros autores<sup>(1, 16)</sup>. Além disso, o encontro dos cristais foi superior ao verificado por ABRAHAM et al.<sup>(1)</sup>, que observaram este material em 60% dos casos. Além dos achados descritos neste relato, outras alterações têm sido relatadas, tais como, a presença de células gigantes multinucleadas tipo corpo estranho e células escamosas gigantes multinucleadas<sup>(1, 19)</sup>. A ausência de fungos e/ou alterações celulares causadas por vírus no material desta casuística torna pouco provável a possibilidade das esofagites ulcerativas serem decorrentes da infecção por esses agentes. De forma semelhante, apesar da pequena representação de epitélio escamoso adjacente à úlcera na maioria das biopsias analisadas, as alterações mais características da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), tais como, hiperplasia da camada basal, alongamento das papilas fibroepiteliais e exocitose de eosinófilos não foram evidenciadas nesta série. Se do ponto de vista histopatológico as lesões observadas não foram compatíveis com DRGE, o mesmo não se pode afirmar em relação aos achados clínicos e endoscópicos. As esofagites induzidas por medicamentos acometem, preferencialmente, os terços médio e proximal do esôfago e, geralmente, os pacientes apresentam dor retroesternal que é exacerbada pela deglutição. Em casos de esofagite por AL, a maioria dos pacientes apresenta sintomatologia dentro de 1 mês de uso do medicamento<sup>(9)</sup>. A maioria dos pacientes estudada apresentava lesão no terço distal do esôfago e, em pelo menos três deles, os sintomas iniciaram 2-11 meses após o uso do AL, não podendo, portanto, excluir-se a possibilidade de DRGE como causa das esofagites ulcerativas. Por outro lado, em dois pacientes, os sintomas coincidiram com o início do uso da medicação.

Estudos experimentais realizados em cachorros<sup>(15)</sup> mostraram que o AL pode causar irritação não só através do contato prolongado do medicamento com a mucosa, mas também através do refluxo de conteúdo gástrico ácido contendo AL, uma vez que é em ambiente ácido que o AL torna-se mais irritante para a mucosa esofágica. Além disso, o AL pode exacerbar lesões pré-existentes<sup>(15)</sup>. Estes dois últimos aspectos poderiam estar contribuindo para o desenvolvimento e/ou agravamento das lesões ulceradas, particularmente naqueles pacientes cujos achados clínicos e endoscópicos não permitiram afastar a possibilidade de DRGE. Considerando que todos os pacientes apresentaram remissão dos sintomas após a suspensão da droga, e apesar de estarem em tratamento com omeprazol, que poderia também justificar a melhora do quadro clínico, chama-se a atenção para o reconhecimento de alterações histopatológicas em biopsias esofágicas que podem sugerir esofagite induzida por este medicamento.

Concluindo, o uso de AL constitui uma das causas de esofagite por medicamento, possivelmente quando ingerido incorretamente. O quadro de esofagite pode se apresentar de intensidade variável, às vezes com lesões ulceradas graves, como as constatadas neste estudo. Os

gastroenterologistas e patologistas devem ficar atentos quanto a possibilidade do uso de AL ao examinarem úlceras esofágicas de pacientes do sexo feminino, idosas e pós-menopausadas. A identificação dessa associação implicaria em melhor tratamento das pacientes.

Fernandes PA, Pires MS, Gouvêa AP. Ulcerative esophagitis associated with the use of alendronate sodium: histopathological and endoscopic features. *Arq Gastroenterol* 2002;39(3):173-176.

**ABSTRACT – Background** - Drug-induced or “pill-induced” esophagitis may be secondary to the prolonged contact of the drug with the esophageal mucosa or secondary to the drug ability to alter the local conditions. The alendronate sodium, a bone resorption inhibitor used in the treatment and prevention of osteoporosis, has been cited, recently, as one of the causes of adverse upper gastrointestinal tract injury. **Aim** - To describe the clinical, endoscopic and histopathological features of patients with ulcerative esophagitis associated with alendronate sodium. **Patients** - Four women and one man with osteoporosis were treated with alendronate sodium and submitted to endoscopy followed esophageal biopsy. **Results** - The age range of the patients was from 64 to 84 years old. The patients showed dyspeptic symptoms after taking alendronate sodium during a period of 2-12 months. At endoscopic evaluation, the mucosa was friable, with erosion and/or ulceration covered by fibrin in the distal esophagus. The pathological examination of the esophageal biopsies revealed ulcerative esophagitis characterized by necrofibrinpurulent material, granulation tissue, and yellow refractile polarizable crystal. The patients’ symptoms resolved after stopping alendronate sodium use. **Conclusions** - The esophagus injuries associated with alendronate sodium are not frequent and seem to be associated with the incorrect use of medication. The endoscopists and pathologists should be alert to the possibility of alendronate sodium therapy in cases of diagnosis of ulcerative esophagitis in ancient patients, particularly in women. The recognition of this condition would improve the patient care.

**HEADINGS** – Esophagitis, chemically induced. Alendronate, adverse effects.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu T-T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol* 1999;12:1152-7.
2. Castell DO. “Pill esophagitis” - The case of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1058-9.
3. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RKH. A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol* 1997;92:704-6.
4. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang, KK. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1995;335:1016-21.
5. Duques P, Araújo RSA, Amorim WPD. Ulceração de anastomose esôfago-entérica causada por alendronato. *Arq Gastroenterol* 2001;38:129-31.
6. Gonzalez-Moles MA, Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000;29:514-8.
7. Graham DY, Malaty HM. Alendronate gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:515-9.
8. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs - comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1322-5.
9. Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:298-305.
10. Lanza F, Schwartz H, Sahba B, Malaty HM, Musliner T, Reyes R, Quan H, Graham DY. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3112-7.
11. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
12. Liberman UA, Hirsch LJ. Esophagitis and alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1069-70.
13. Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Paterson WG, Meddings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000;95:634-40.
14. Naylor G, Davies MH. Oesophageal stricture associated with alendronic acid. *Lancet* 1996;348:1030-1.
15. Peter CP, Handt LK, Smith SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998;43:1998-2002.
16. Ribeiro A, DeVault KR, Wolfe JT, Stark ME. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc* 1998;47:525-8.
17. Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR. Alendronate-induced esophagitis: case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture – radiographic features. *Radiology* 1998;206:389-91.
18. Savary M, Miller G. The esophagus: handbook and atlas of endoscopy. Sototurn, Switzerland: Verlag Gasmen; 1978.
19. Sing SP, Odze RD. Multinucleated epithelial giant cell changes in esophagitis: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:93-9.

Recebido em 9/10/2001.  
Aprovado em 15/7/2002