

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO – UFES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA

FERNANDO PETERLE SILVA

**APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE ESOFAGITE INDUZIDA POR
TETRACICLINA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA
2019

FERNANDO PETERLE SILVA

**APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE ESOFAGITE INDUZIDA POR
TETRACICLINA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia submetida ao Programa de Residência Médica de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientadora: Thaisa de Moraes Ribeiro Espírito Santo

VITÓRIA
2019

FERNANDO PETERLE SILVA

APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE ESOFAGITE INDUZIDA POR TETRACICLINA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Monografia submetida ao programa da Residência Médica de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovado em 29 de Novembro de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA

Dra. Thaisa de Moraes Ribeiro Espírito Santo
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Orientadora

Dra. Carla Regina Santana Morelato Bonadiman
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Membro da banca

Dra. Caroline Alcure Pinto
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Membro da banca

Dedico esta obra à Deus, minha família, amigos, professores e preceptores, que me propiciaram todo apoio e suporte necessários para chegar até aqui.

RESUMO

A esofagite medicamentosa é um tema ainda pouco frequente na literatura médica nacional e internacional. É provocada pelo efeito irritante direto de mais de 100 tipos de medicações diferentes, na presença de fatores de risco que incluem principalmente a tomada destas com pouca quantidade de líquido e pouco tempo antes de se deitar. Apresenta-se clinicamente na ampla maioria dos casos com um ou mais dos seguintes sintomas: dor ou queimação retroesternal, odinofagia e disfagia, sendo rara a presença de outros sintomas ou a sua forma assintomática. O diagnóstico pode ser estabelecido através de dados da anamnese, correlacionando-se a tomada da medicação com o início dos sintomas, e a endoscopia digestiva alta é considerado o exame padrão ouro em sua detecção e seguimento, possuindo papel importante também na exclusão de diagnósticos diferenciais. O tratamento inclui a retirada da droga responsável pelo quadro, bem como a associação de protetores gástricos, possuindo prognóstico excelente. Este estudo apresenta a evolução de um caso assintomático de esofagite medicamentosa por tetraciclina em um paciente de 61 anos, diagnosticado de forma acidental durante período em que esteve internado neste serviço para tratamento de outra patologia. Foi realizada revisão de literatura e os dados levantados foram comparados com o caso em questão.

Palavras-chave: Esofagite; Atípica; Induzida; Medicamentos; Medicações; Drogas; Tetraciclina;

SUMMARY

Drug esophagitis is a still uncommon topic in the national and international medical literature. It is caused by the direct irritating effect of more than 100 different types of medications in the presence of risk factors which includes mainly taking them with little fluid and shortly before bedtime. In the vast majority of cases it's clinical presentation evolves one or more of the following symptoms: retrosternal pain or burning, odynophagia and dysphagia, with the presence of other symptoms or their asymptomatic form being considered rare. Diagnosis can be established through anamnesis data, correlating medication intake with symptom onset, and upper digestive endoscopy is considered the gold standard for detection and follow-up, playing an important role in excluding differential diagnoses. Treatment includes the removal of the drug responsible for the condition, as well as the association of gastric protectors, with excellent prognosis. This study presents the evolution of an asymptomatic case of tetracycline-induced esophagitis in a 61-year-old patient who was accidentally diagnosed during the period in which he was admitted to this service to treat another condition. A literature review was performed and the data collected were compared with the case in question.

Keywords: Esophagitis; Atypical; Induced; Medicines; Medications; Drugs; Tetracycline

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	17
Figura 2	18
Figura 3	18
Figura 4	19
Figura 5	19
Figura 6	20
Figura 7	20
Figura 8	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	16
Quadro 2	24
Quadro 3	32

LISTA DE ABREVIACES

Endoscopia digestiva alta (EDA)	10
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)	14
Miligramas (mg)	14
Mililitros (mL)	14
Antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)	25
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	27
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	32
Citomegalovírus (CMV)	32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 JUSTIFICATIVA	12
4 METODOLOGIA	13
4.1 TIPO DE ESTUDO	13
4.2 ASPECTOS ÉTICOS	13
4.3 COLETA DE DADOS	13
4.4 ANÁLISE DE DADOS	13
5 RELATO DO CASO	14
6 REVISÃO DE LITERATURA	23
6.1 EPIDEMIOLOGIA	23
6.2 PATOGÊNESE	24
6.3 MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS	25
6.3.1 Tetraciclina e Doxicilina	26
6.3.2 Antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)	27
6.3.3 Bifosfonados	27
6.3.4 Cloreto de Potássio	28
6.3.5 Outros medicamentos	29
6.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	29
6.5 DIAGNÓSTICO	30
6.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	31
6.7 TRATAMENTO	33
6.8 PREVENÇÃO	33
7 DISCUSSÃO	35
8 CONCLUSÃO	37
9 REFERÊNCIAS	38
ANEXO A	41

1 INTRODUÇÃO

Desde o primeiro caso diagnosticado de esofagite medicamentosa até o ano da elaboração deste presente estudo, pouco mais de 1000 publicações sobre esta doença foram divulgadas na literatura médica nacional e internacional, dentre relatos e séries de casos que permitiram traçar os principais dados sobre sua epidemiologia, evolução clínica, diagnóstico e tratamento.

Apesar de ser considerada doença pouco frequente ou até rara, suas taxas de incidência vêm sendo questionadas por um número crescente de autores. A justificativa se dá pelo contexto atual de aumento da expectativa de vida da população em geral e da necessidade cada vez maior do uso de múltiplas drogas no tratamento e controle de doenças crônicas emergentes. Além disso, houve maior acesso à exames de endoscopia digestiva alta (EDA), ampliando assim a capacidade de sua detecção. Em contrapartida, há uma tendência ao seu subdiagnóstico, que pode ocorrer principalmente devido à sua rápida resolução clínica, ou também pela presença de casos com evolução atípica, como nas formas assintomáticas, o que torna a sua detecção um enorme desafio.

Dependendo do tipo de medicamento causador e do tempo de exposição dos indivíduos, alguns quadros podem apresentar-se de forma grave, com complicações potencialmente fatais. Quando devidamente suspeitada, seu diagnóstico e tratamento ainda no início da apresentação podem ser realizados de forma simples, rápida e com emprego de poucos recursos, trazendo melhores resultados e prognóstico para os pacientes acometidos por esta condição.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar um caso atípico de esofagite medicamentosa induzida por tetraciclina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema;
- Relatar e discutir a evolução clínica do caso;
- Comparar os dados do caso com os da literatura.

3 JUSTIFICATIVA

A subnotificação de novos casos de esofagite medicamentosa, muitas vezes reforçada pela dificuldade em sua detecção na prática clínica, aliada à presença de formas atípicas de evolução desta condição até hoje pouco descritas na literatura, torna necessária a elaboração deste estudo para que se complemente sua base literária, visando contribuir para o conhecimento geral dos profissionais da área da saúde que lidam com esta doença, assim como otimizar a mobilização de recursos em seu diagnóstico e tratamento.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Relato de caso com revisão bibliográfica, qualitativo, descritivo.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

A natureza do estudo em questão dispensa aprovação em Comitê de Ética e Pesquisa da instituição onde foi realizado. Foi obtido consentimento do paciente através da coleta de assinatura de Termo de Consentimento Esclarecido semelhante ao modelo que consta em Anexo A. Não há conflitos de interesse.

4.3 COLETA DE DADOS

Foi realizada através de acompanhamento da internação do paciente e de seu prontuário.

4.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados e utilizados para a confecção do texto final do relato de caso através do programa Microsoft Word Professional Plus 2016.

5 RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 61 anos, negro, casado, trabalhava como estofador, foi atendido no serviço ambulatorial de gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) apresentando na ocasião queixa de dor em nádegas e região perineal, associado à presença de múltiplas lesões exsudativas, com drenagem de material purulento de odor fétido, de aspecto crônico, mas com intensificação no último mês. Foi diagnosticado com Hidradenite Supurativa estágio III de Hurley, sendo prescrita dose de indução de Adalimumabe via subcutânea, seguida de 40 miligramas (mg) de manutenção semanal, além de Tetraciclina 500 mg 1 comprimido a cada 6 horas e indicado reavaliação em um mês. No retorno apresentava persistência das lesões, com grande extensão de acometimento, sendo então encaminhado para internação hospitalar para otimização terapêutica.

O paciente era portador de hipertensão arterial sistêmica, além de doença de Crohn classificação A3L3B3p, diagnosticada há 8 anos em uma de suas múltiplas internações prévias neste serviço, todas decorrentes das mesmas lesões perineais, cujo início fora há 21 anos após ter apresentado Síndrome de Fournier. Além disso foi submetido a colectomia parcial com anastomose ileocolica há 6 anos devido a episódio de estenose ileal com obstrução intestinal, e há 4 meses foi submetido a curetagem com lavagem das mesmas lesões perineais em região de glúteo direito. Negou presença de outras doenças crônicas ou comorbidades. Negou também a presença de familiares com doenças gastrointestinais crônicas diagnosticadas, porém relatou que sua filha havia apresentado previamente episódio de Síndrome de Fournier, sem novas complicações.

Estava em uso atualmente de Losartana potássica 50 mg 1 comprimido 1 vez ao dia pela manhã, Adalimumabe 40 mg / 0,8 mililitros (mL) 1 unidade a cada 7 dias, com aplicação subcutânea, o qual havia iniciado uso logo após o diagnóstico de doença de Crohn, sendo mantido por 3 anos quando foi suspenso por suspeita de associação com surgimento de eczema de couro cabeludo, e reiniciado posteriormente há cerca de 3 meses, além da já supracitada Tetraciclina. Fez uso prévio de Azatioprina 150 mg 1 vez ao dia, iniciada em conjunto com Adalimumabe, porém com uso interrompido há 2 anos quando perdeu seguimento ambulatorial, sem posterior retomada da medicação, além de tratamentos prévios das lesões com

Ciprofloxacino e Metronidazol. Negou história ou presença de alergias à medicamentos ou outras substâncias.

Vivia em casa de alvenaria, com luz elétrica, água encanada, esgoto tratado e ausência de animais domésticos. Fora etilista e tabagista durante 27 anos, com início do consumo de álcool e cigarros de tabaco na adolescência, sendo cerveja e destilados aos finais de semana, e possuindo uma carga tabágica de 20 maços/ano. Negou uso prévio de drogas ilícitas.

Ao exame físico de admissão apresentava-se em regular estado geral, afebril, emagrecido, pesando 63,4 quilos, com mucosas discretamente ictéricas 1+/4+, acianóticas, hidratadas e hipocoradas 2+/4+, sem adenomegalias palpáveis. Em exame neurológico demonstrou estar lúcido e orientado no tempo e espaço, calmo, verbalizando e interagindo com examinador, com ausência de alterações pupilares, de sinais meníngeos, de déficits neurológicos focais motores, sensitivos e de coordenação, e ausência de alteração dos sentidos. Aparelho respiratório apresentava tórax atípico com expansibilidade preservada bilateralmente, som claro pulmonar à percussão, presença de murmúrios vesiculares fisiológicos universalmente audíveis, sem ruídos adventícios, e frequência respiratória de 18 incursões respiratórias por minuto. Aparelho cardiovascular com ictus não visível ou palpável, ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas sem presença de sopros ou estalidos audíveis, frequência cardíaca de 54 batimentos por minuto e pressão arterial sistêmica de 110/80 mmHg. À avaliação do trato gastrointestinal notava-se ausência de lesões à oroscopia, além de presença de abdome atípico com cicatriz cirúrgica mediana de laparotomia prévia, mantendo ruídos hidroaéreos audíveis nos quatro quadrantes do abdome, sendo timpânico à percussão, com espaço de Traube timpânico, flácido, indolor à palpação superficial e profunda, com ausência de massas ou visceromegalias e de sinais sugestivos de irritação peritoneal. Ao exame da região perineal evidenciou-se múltiplas lesões orificiais exsudativas atingindo a região perianal e nádegas, com drenagem de secreção purulenta e de odor fétido. A avaliação de membros e do trato genitourinário não demonstrou alterações.

Realizou exames laboratoriais à admissão, sendo os principais resultados expostos abaixo (Quadro 1).

Quadro 1 - Exames Laboratoriais de Admissão					
Exames	Resultado	Exames	Resultado	Exames	Resultado
Hemácias	3,6 x 10 ⁶ /mm ³	Creatinina	1,2 mg/dl	Pré-albumina	10,9 mg/dL
Hemoglobina e Hematócrito	8,2 g/dl e 27,2%	Sódio sérico	138 mEq/L	Glicose jejum	71 mg/dL
VCM HCM CHCM	75,55 fL 22,77 pg 30,14 g/dL	Potássio sérico	4,62 mEq/L	Ferro sérico	12 ug/dL
Leucócitos	13.300 /mm ³	Magnésio sérico	2,73 mg/dl	Ferritina	178,74 ng/mL
Bastonetes	8%	ALT / AST	15 / 20 U/L	Transferrina	138 mg/dL
Segmentados	70,9%	Fosfatase Alcalina	298 U/L	Capacidade latente de ligação ao ferro	181 ug/dL
Eosinófilos	2,9%	γ-GT	45 U/L	Índice de Saturação de Transferrina	7%
Linfócitos	11,2%	Bilirrubinas Totais	5,72 mg/dl	Reticulócitos	1,2%
Plaquetas	386.000 /mm ³	Bilirrubina Direta	0,1 mg/dl	LDH	269 U/L
RDW	19.6%	Bilirrubina Indireta	5,62 mg/dl	Sorologias para HIV 1 e HIV 2	Negativas
Proteína C Reativa	25,0 mg/dl	Proteínas Totais	8,22 g/dl	TAP / INR	73,3% / 1,19
Uréia	48 mg/dl	Albumina Globulina	2,77 g/dl 5,45 g/dl	PTTK	30 seg

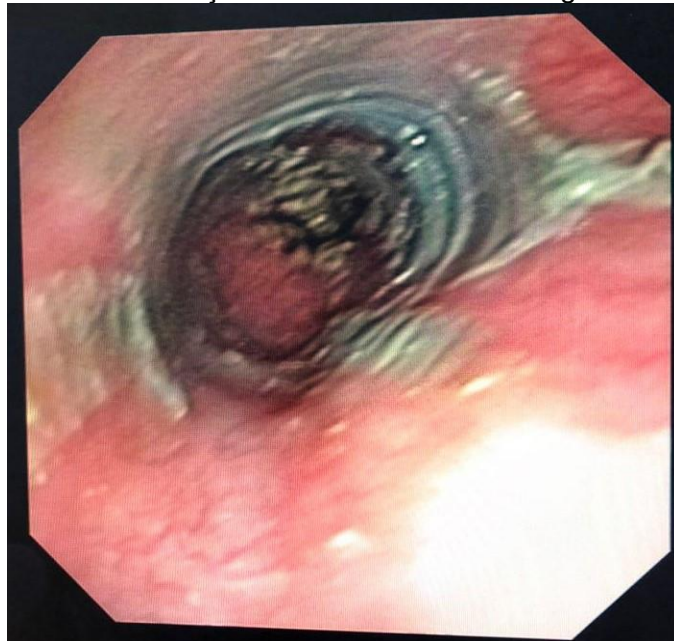
Fonte: Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (2018)

Foi optado pela manutenção de Tetraciclina na internação, com doses supervisionadas pela enfermagem, uma vez que havia a hipótese de uso incorreto / irregular da medicação, com a finalidade de se verificar sua eficácia terapêutica

quando administrada de forma correta. Apesar da extensão das lesões, a estabilidade clínica do paciente foi decisiva nesta conduta.

Resultados dos exames laboratoriais supracitados constataram a presença de anemia ferropriva microcítica hipocrômica de intensidade moderada, o qual associou-se inicialmente à presença de doença inflamatória intestinal como etiologia. Porém, visando-se excluir outras causas que justificassem o quadro, paciente foi submetido à novos exames complementares dentre os quais uma EDA cerca de 5 dias após a internação, que identificou placas confluentes em terço médio e principalmente distal, com redução de sua luz e coloração atípica, algo azuladas, além de gastrite enantematosa leve de corpo gástrico (Figuras 1 a 8). Devido à suspeita endoscópica da presença de Monilíase Esofágica foi realizado biópsia das lesões com material enviado para exame histopatológico.

Figura 1 – Lesões localizadas na transição entre terços médio e distal do esôfago



Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Figura 2 – Lesões localizadas na transição entre terços médio e distal do esôfago



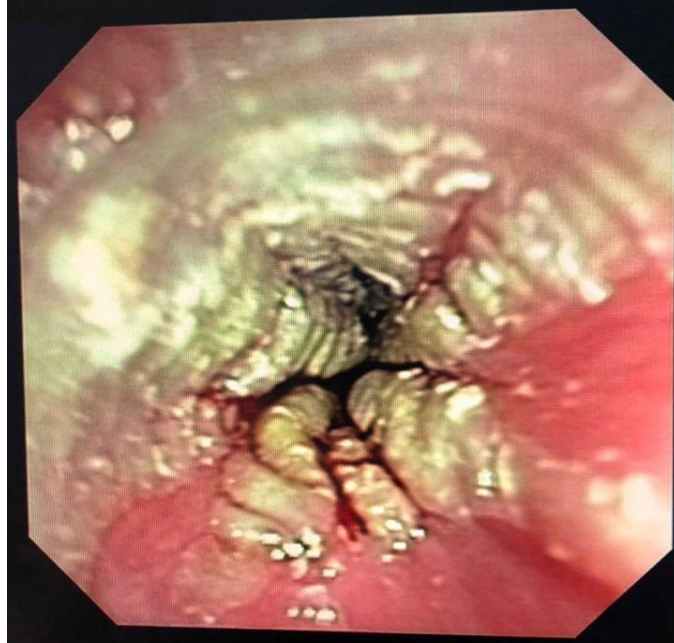
Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Figura 3 – Lesões localizadas na transição entre terços médio e distal do esôfago



Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Figura 4 – Lesões localizadas no terço distal do esôfago



Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Figura 5 – Lesões localizadas no terço distal do esôfago atingindo o esfíncter esofágico inferior



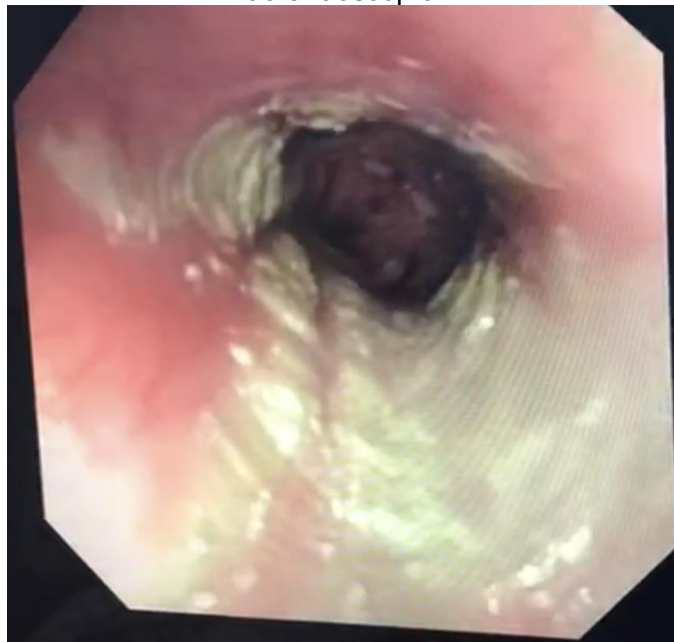
Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Figura 6 – Gastrite enantematosa leve de corpo



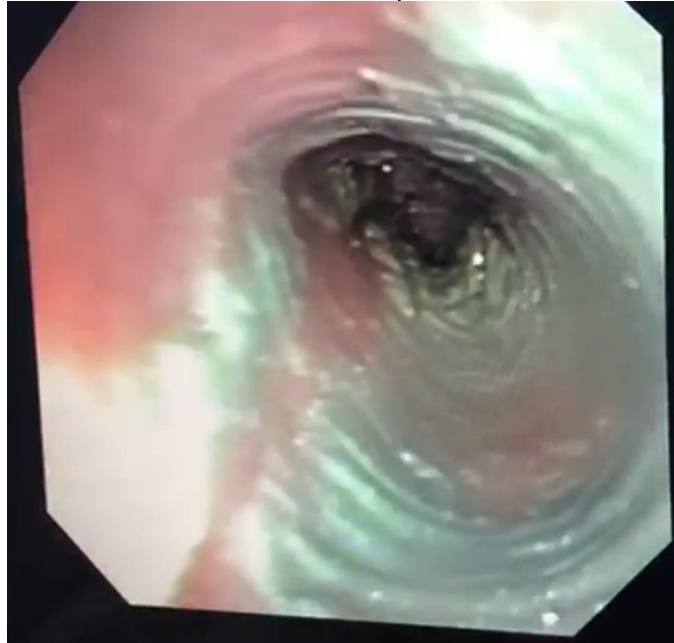
Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Figura 7 – Lesões esofágicas visualizadas à retirada do endoscópio.



Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Figura 8 – Lesões esofágicas visualizadas à retirada do endoscópio.



Fonte: Setor de Endoscopia do HUCAM (2018)

Cerca de 7 dias após a realização da EDA houve a liberação do resultado do exame histopatológico da biópsia esofágica, que evidenciou esofagite crônica em atividade com pesquisa para fungos negativa. Realizou também ainda na internação uma Colonoscopia que concluiu que a Doença de Crohn encontrava-se em remissão.

A partir daí sugeriu-se que as lesões encontradas poderiam ser de etiologia medicamentosa pelo uso prolongado de Tetraciclina (utilizou ao todo durante 57 dias). Até então o paciente negava a presença de quaisquer sintomas que pudessem ser relacionados ao quadro. Relatou fazer uso das medicações por via oral associado a ingestão de pequena quantidade de água, além de manter-se deitado em seu leito hospitalar na maior parte dos dias desde que fora internado.

Foi realizada então revisão de prontuário em que se resgatou resultado de EDA realizada no serviço há aproximadamente 1 ano antes da internação, que apresentava mucosa de esôfago íntegra e de coloração normal, ausência de alterações em mucosa gástrica e presença de bulboduodenite erosiva leve.

Diante do exposto, optou-se pela suspensão imediata da Tetraciclina, sendo esta substituída pelo Sulfametoxazol + Trimetoprim 400/80 mg 1 comprimido a cada 8 horas, além da associação de Omeprazol e Sucralfato à terapêutica vigente. Neste

momento paciente já apresentava melhora importante das lesões perineais, e foi mantido em observação por 48 horas após a mudança do esquema antimicrobiano para monitoração de eventual piora clínica. Manteve-se assintomático, recebendo alta hospitalar com retornos programados para realização de cuidados com os curativos das lesões.

Realizou nova EDA de controle 30 dias após a alta, que evidenciou mucosa esofágica íntegra, de coloração normal em todo seu trajeto, com persistência de gastrite enantematosa leve de corpo gástrico, comprovando-se assim o diagnóstico de esofagite medicamentosa induzida por Tetraciclina.

6 REVISÃO DE LITERATURA

6.1 EPIDEMIOLOGIA

O primeiro caso de esofagite medicamentosa foi descrito por Pemberton J no ano de 1970, tendo sido causado pela ingestão de pílulas de cloreto de potássio.² Desde então, alguns estudos publicados tentaram estimar a incidência desta doença relacionada ao uso de medicações comuns, sendo o mais confiável destes produzido por Kikendall JW et al em 1983, que encontrou a taxa de 3,9 casos para cada 100.000 pessoas, utilizada como referência até os dias atuais.³ A idade média dos casos relatados foi de 41,5 anos, com predominância do sexo feminino (66,2%), justificada pelo fato de as mulheres utilizarem mais medicamentos comumente envolvidos na gênese da doença do que os homens, e não pela presença de algum fator biológico que contribua para isso.^{1,3}

Os principais fatores de risco implicados no surgimento da esofagite são o formato e tamanho das medicações utilizadas, a quantidade reduzida de fluidos ingeridos com elas e sua tomada em posição supina.^{1,4} Fisher RS et al demonstraram através da realização de cintilografia esofágica, que enquanto medicamentos no formato líquido eram completamente removidos do esôfago após uma deglutição de água, um comprimido ingerido sem uma quantidade adequada de água permanecia aderido à mucosa durante cerca de 2 horas, sem que os pacientes percebessem sinais de sua presença.⁵ Medicamentos no formato de cápsula quando ingeridos com quantidade insuficiente de água podem se tornar grudentos durante sua dissolução, o que prolonga o tempo de contato destas com a mucosa esofágica, mesmo que depois de sua ingestão mais água seja deglutida.⁶ Carlborg e Densert demonstraram que uma cápsula de doxiciclina mantém-se aderida ao esôfago por um período 3 vezes maior do que a mesma medicação no formato comprimido.⁷ Outro estudo de Hey et al que avaliou o trânsito esofágico de 121 voluntários saudáveis durante o uso de seis medicamentos diferentes, demonstrou que quando os pacientes encontravam-se em posição supina, havia considerável atraso no trânsito esofágico durante a tomada das medicações de mesmo tamanho com cerca de 25 mL de água quando comparados com a tomada de 100 mL. Quando os pacientes assumiam a posição de ortostase, havia atraso do trânsito esofágico relacionado a tomada dos

comprimidos maiores com menor quantidade de água, sem prejuízo quando tomados com quantidades maiores.⁸

A tomada de medicamentos imediatamente antes de dormir também é considerado hábito de risco, pois durante o sono há redução da produção de saliva e das deglutições, contribuindo para a esse atraso. Outro fator de risco importante é a idade avançada, que traz consigo o uso de maior número de medicamentos, além de redução na produção salivar e aumento da prevalência de desordens de motilidade e/ou anatômicas do esôfago, que podem estar associadas à maior prevalência de diabetes mellitus (gastropatia diabética), neuropatia autonômica ou ainda doenças do tecido conjuntivo.^{1,4,9} Os fatores de risco encontram-se resumidos abaixo (Quadro 2).⁴

Quadro 2 - Fatores de risco para Esofagite Medicamentosa	
Principais	1) Formato e tamanho das medicações (cápsulas, formulações de liberação prolongada, comprimidos grandes e de formato rombo) 2) Quantidade reduzida de líquidos tomados junto com as medicações (geralmente abaixo de 200 mL) 3) Tomada das medicações em posição supina
Outros	4) Fluxo de saliva reduzido (idade avançada, síndrome seca, medicamentos com efeito anticolinérgico, tomada antes de dormir) 5) Desordens de motilidade esofágica (idade avançada, acalasia, estenose, motilidade esofágica ineficaz) 6) Alterações anatômicas esofágicas (aneurisma de aorta, átrio esquerdo aumentado de tamanho, neoplasia) 7) Medicações que afetam o tônus do esfíncter esofágico inferior (benzodiazepínicos, agonistas alfa-adrenérgicos, teofilina, opióides, bloqueadores de canal de cálcio)

Fonte: GEAGEA, 2008

6.2 PATOGÊNESE

O principal sítio de ocorrência das lesões localiza-se em terço médio, próximo ao nível do arco aórtico (76% dos casos), pois ali há compressão extrínseca associada a redução fisiológica da amplitude das ondas peristálticas. Pode-se encontrar

também número maior de lesões no terço distal do esôfago, causadas pela compressão extrínseca do átrio esquerdo quando este encontra-se aumentado de tamanho.⁹

Existem duas formas de acometimento, sendo transitório e autolimitado, ou com esofagite persistente que frequentemente cursa com estenose.⁹

Os medicamentos podem induzir a anormalidades esofágicas via ação local citotóxica direta através de seu efeito irritante cáustico ou hiperosmolar, e via ação sistêmica através do relaxamento do esfíncter esofágico inferior, produzindo assim de forma indireta um aumento no refluxo gastroesofágico que altera a camada epitelial e destrói a barreira citoprotetora, originando novas lesões ou agravando as já existentes, como nos casos dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), benzodiazepínicos, agonistas alfa-adrenérgicos, teofilina, analgésicos opióides e bloqueadores dos canais de cálcio.^{6,9}

O efeito irritante direto é considerado uma hipótese que se sustenta no fato de a localização e o aspecto das lesões encontradas, na maioria dos casos, serem semelhantes, por vezes encontrando-se vestígios da droga utilizada no local. Pode ser explicado pela formação de solução ácida na mucosa esofágica, decorrente da dissolução de medicamentos como tetraciclina, doxiciclina, ácido ascórbico e sulfato ferroso.^{1,6} Em estudo de Thomas DC et al foi demonstrado que comprimidos de doxiciclina, cápsulas de doxiciclina e comprimidos de tetraciclina quando diluídos em 20 mL de água produziram soluções com pH de 3,0, 2,9 e 2,3 respectivamente.¹⁰ Porém, somente a acidez não justificaria todas as lesões, uma vez que alguns medicamentos como cloreto de potássio não promovem alteração do pH local quando dissolvidos, e ainda assim são comumente associados ao surgimento da doença.⁶ Nestes casos verificou-se a presença do efeito local hiperosmolar, que também cursa com destruição tecidual direta e injúria vascular.^{1,6}

6.3 MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS

Atualmente mais de 100 tipos distintos de drogas foram associados ao surgimento de esofagite.¹¹ Os antibióticos como tetraciclina, doxiciclina e clindamicina foram descritos como responsáveis por mais de 50% dos casos.¹² Suas especificações, bem como as das demais medicações foram individualizadas abaixo.

6.3.1 Tetraciclina e Doxiciclina

A tetraciclina foi descoberta em 1948 por Duggar, através da manipulação de bactérias da espécie *Streptomyces*, sendo considerado um antibiótico semissintético com espectro de ação para germes anaeróbios e aeróbios gram-positivos e negativos, clamídia, micoplasma, riquetsias, espiroquetas, alguns protozoários e micobactérias.¹³ Devido a este amplo poder de ação, foi muito utilizada para o tratamento de infecções dentárias, urinárias, ginecológicas e da acne grave.

Apesar de geralmente ser bem tolerada, apresenta vários efeitos colaterais relacionados à sua ingestão, como alterações na coloração dos dentes e retardo de crescimento por deposição óssea em crianças, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, reações de fotossensibilidade, síndrome lupus-like, vertigem, superinfecções fúngicas e mais raramente pseudotumor cerebral.¹⁴

Com o reconhecimento destas condições associado ao desenvolvimento de novas opções mais seguras, o uso desta classe de medicamentos declinou a partir dos anos 80. Porém, com o surgimento de novos patógenos e o problema global de resistência antimicrobiana às terapêuticas disponíveis, houve a renovação do interesse por seu uso. A invenção da Doxiciclina, uma tetraciclina de segunda geração que possui espectro antimicrobiano ampliado, farmacocinética superior e baixo custo, permitiu que este uso fosse disseminado mais facilmente, trazendo consigo um aumento recente do número de casos detectados de esofagite medicamentosa.¹⁴

O mecanismo de ação na formação das lesões esofágicas permanece alvo de discussão. A principal hipótese se baseia na acidez da solução formada pela dissolução das tetraciclinas, além da natureza cáustica destas drogas, que quando em contato prolongado com a mucosa esofágica promoveria irritação direta.¹⁴ Um estudo francês avaliou 81 pacientes com esofagite por tetraciclinas e verificou que 79% dos casos apresentaram úlceras, enquanto 11% apresentaram esofagite. Dos que apresentaram úlceras em terço médio do esôfago, cerca de 96% encontravam-se em uso de doxiciclina, fato que sugere a capacidade superior desta geração de medicamentos em provocar este tipo de lesão.¹⁵ A justificativa neste caso baseia-se na maior velocidade de dissolução da droga, além da maior solubilidade lipídica, que permitem maior tempo de contato com a mucosa e maior penetrabilidade no tecido em relação às formulações de primeira geração.¹⁴

Geralmente as lesões são autolimitadas, promovendo quadros sintomáticos que se resolvem cerca de 2 a 6 dias após sua suspensão, havendo resolução das lesões em cerca de 5 a 7 dias. Raramente há complicações associadas como estenose ou sangramentos.¹⁴

6.3.2 Antiinflamatórios não-esteroidais

Embora o uso de AINEs seja uma causa comum de gastrite erosiva e úlcera péptica, a sua associação com o surgimento de lesões esofágicas não é amplamente reconhecida. No entanto, nos últimos 10 anos investigadores encontraram evidências de que todos os tipos de AINEs incluindo a aspirina podem ser causas desta enfermidade.⁶

Diversos estudos menores correlacionaram o uso destas medicações ao surgimento de complicações como estenoses, especialmente nos pacientes portadores de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Em um estudo de caso controle com pacientes portadores de DRGE, casos de estenose foram encontrados em 49% dos 53 pacientes que fizeram uso de AINEs, comparado aos 12% de 165 pacientes do grupo controle que não receberam a medicação.¹⁶

Mais de um terço dos casos de esofagite medicamentosa por AINEs relatados na literatura evoluíram com complicações como estenoses, perfurações e hemorragias, alguns destes apresentando inclusive desfechos fatais.⁶

O mecanismo de lesão por estas drogas é duplo: enquanto removem a barreira citoprotetora pela supressão da produção de prostaglandinas, promovem também toxicidade celular por efeito direto na mucosa esofágica.⁶ No caso da aspirina, há ainda o efeito inibitório irreversível sobre a agregação plaquetária, que pode contribuir para o sangramento de lesões varicosas, conforme demonstrado nos estudos de Lédinghen et al e de Wilcox et al.^{17,18}

6.3.3 Bifosfonados

O principal representante deste grupo de medicamentos é o Alendronato - indicado no tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa - que foi classicamente descrito como agente causador de esofagite por efeito direto, assim como o Pamidronato. A composição de ambos apresenta um aminoácido de cadeia

lateral, que foi implicado em alguns estudos como o responsável por gerar a toxicidade química destas drogas.^{6,19} Pode haver o surgimento de lesões do tipo enantema, erosões ou até úlceras, com comprometimento de até cerca de 10 centímetros do esôfago conforme demonstrou estudo de de Groen PC et al.²⁰ A presença de complicações como sangramentos é rara.⁶

A frequência de manifestações gastrointestinais pelo uso destas drogas é tão alta que foram criadas recomendações gerais internacionais visando-se minimizar o surgimento de complicações. Isto inclui principalmente a tomada da medicação com pelo menos 200 mL de líquidos, além de a necessidade de permanência em posição de ortostase por no mínimo cerca de 30 minutos após sua ingestão.¹⁹

Já o Risendronato aparentemente possui associação mínima com casos de esofagite medicamentosa, devido provavelmente a diferenças em sua formulação.⁹

6.3.4 Cloreto de Potássio

Descrito como uma das medicações mais nocivas ao esôfago quando se apresenta em sua forma sólida e se encontra retido neste, o cloreto de potássio provoca lesão diretamente induzida na mucosa pelo efeito hiperosmolar, que destrói as células locais e causa injúria vascular, ocasionando com grande frequência estenoses, perfurações, sangramentos e até mortes em decorrência destas complicações.^{6,21}

Diferente da clínica apresentada pelas lesões causadas por outras drogas, os pacientes com injúrias esofágicas induzidas pelo uso desta substância apresentam-se oligossintomáticos, com evolução lenta e progressiva de suas queixas, que podem perdurar por dias, meses e até anos, contribuindo assim para o diagnóstico tardio da esofagite, quando já houve a produção de material denso de fibrose.²¹

Levando-se em consideração que pacientes portadores de cardiopatias possuem risco aumentado de possuírem alterações anatômicas como alargamento de átrio esquerdo e conseqüente compressão extrínseca do esôfago, além de utilizarem com maior frequência medicamentos diuréticos que promovem a espoliação de potássio sérico sendo por vezes necessária sua reposição, conclui-se que o risco de desenvolvimento de esofagite nestes casos é maior. Sendo assim, a investigação de sintomas gastrointestinais é sempre mandatória.⁶

Após a introdução da formulação líquida deste composto houve redução dramática dos casos de esofagite associados ao seu uso.⁶

6.3.5 Outros medicamentos

Encontram-se também descritos na literatura como causadores de esofagite medicamentosa principalmente o brometo de emeprônio, quinidina, sulfato ferroso, captopril, ácido ascórbico, teofilina, alprenolol e dabigatran, apresentando mecanismos de produção das lesões semelhantes ao das drogas já apresentadas, porém com menor ocorrência de casos.^{1,6,9} Outro grupo importante é o dos quimioterápicos, principalmente quando combinados com a radioterapia no tratamento das neoplasias broncopulmonares, de mama e de cabeça e pescoço, que pode cursar com mucosite esofágica.²²

6.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica mais comum é a presença de dor ou queimação retroesternal (até 60% dos casos), seguido de odinofagia (50%) e disfagia (40%), não sendo incomum a associação destes sintomas.^{1,9} Outros sintomas menos frequentes incluem hematêmese, dor abdominal, febre baixa e perda de peso.⁹ Geralmente iniciam-se após horas ou até 1 mês após a ingestão da droga culpada, evoluindo com resolução após alguns dias a semanas do início do tratamento, podendo em alguns casos, principalmente naqueles em que houveram complicações, prolongar-se por meses.⁹ As apresentações assintomáticas são consideradas raras, e foram pouco estudadas na literatura.⁶

As principais complicações associadas são as estenoses, sangramentos e perfurações do esôfago, em ordem decrescente de ocorrência, possuindo correlação direta com o tipo de medicamento utilizado e com as condições anatômicas dos pacientes acometidos.⁹ Mais raramente alguns casos evoluem com gravidade, sendo esta justificada pela incapacidade dos pacientes em se alimentar frente a lesões extensas e dolorosas, ou por perfurações graves que cursam com hemorragias ou mediastinite.²³

6.5 DIAGNÓSTICO

Uma anamnese adequada correlacionando a história de início do uso de determinada medicação ao surgimento dos sintomas da doença no intervalo de tempo adequado é suficiente para determinar o diagnóstico de esofagite medicamentosa.^{1,24}

Nos casos duvidosos e em pacientes com sintomas intensos, ou considerados de baixa frequência (hemorragias, dor abdominal, febre baixa e perda de peso), ou até que persistam por mais de 1 semana após a suspensão da droga responsável deve-se sempre realizar a endoscopia digestiva alta, cuja sensibilidade aproxima-se de 100% na detecção do quadro, além de ser a melhor opção para se descartar outras etiologias.^{1,3,6}

Os achados típicos das lesões induzidas por medicamentos à EDA são de enantemas, além de erosões ou úlceras discretas com mucosa adjacente de aspecto normal ou inflamado, que podem atingir tamanhos que variam de 1 a 2 milímetros até vários centímetros, com apresentação única ou múltipla.¹ Em alguns casos os vestígios da medicação podem ser encontrados no sítio das lesões, apresentando-se no formato de pequenos cristais derivados de comprimidos, ou no formato de gel adesivo derivado de cápsulas.⁶ Um estudo de S. Abid FCPS et al revisou o resultado de EDA de 92 pacientes com diagnóstico de esofagite medicamentosa no período de 1997 até 2003, e demonstrou enantema superficial agudo em 83% dos casos, úlceras esofágicas em 58%, úlceras com exsudato em 27%, úlceras com sangramento em 19%, estenose em 7,9%, úlceras cujas faces se encostam (“kissing ulcers”) em 8% e áreas de desnudação da mucosa em 3%, estando a ampla maioria localizada no terço médio do esôfago.²⁵

Embora o resultado das biópsias endoscópicas dessas lesões tipicamente resulte em alterações inflamatórias agudas não específicas, estas devem ser sempre recomendadas frente à presença de úlceras, para que sejam investigados os principais diagnósticos diferenciais, como as esofagites infecciosas por cândida, herpes vírus e citomegalovírus, além de lesões neoplásicas, uma vez que cerca de 65% dos casos de úlceras esofágicas são decorrentes de DRGE, contra 22% das induzidas por medicamentos e os demais 13% por outros distúrbios.^{1,9} Um estudo único realizado por Kim JW et al investigou as características imunofenotípicas das lesões provocadas por drogas, comparando-as com a das lesões provocadas pela

DRGE, sendo ambas em terço distal, demonstrando que linfócitos T imunorreativos para CD3 foram encontrados com maior frequência nos infiltrados inflamatórios de esofagite medicamentosa, seguido de eosinófilos.¹¹ Encontrou-se também maior frequência de macrófagos estromais imunorreativos para CD68 e positividade para pSTAT3 intraepitelial nestes casos, quando comparados com os de lesões por DRGE. Também foram observados micro abscessos eosinofílicos intraepiteliais, pústulas intraepiteliais e um padrão difuso de dilatação dos espaços intercelulares nas lesões de esofagite por drogas, que não foram encontradas nas causadas pela DRGE.¹¹ Esses resultados sugerem que a imunofenotipagem possa no futuro ser utilizada na diferenciação de quadros duvidosos, embora questione-se seu custo benefício para isso.

Como a sensibilidade da esofagografia baritada é considerada inferior se comparada à da EDA, sugere-se que estudos com duplo contraste (bário-ar) sejam realizados nos pacientes previamente submetidos à EDA, em que se suspeitou de compressões extrínsecas esofagianas ou naqueles com disfagia persistente.^{1,9} Neste último caso, deve-se considerar também a realização de manometria esofágica para pesquisa de doenças motoras como o DRGE.⁹

6.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A maioria dos diagnósticos diferenciais podem ser suspeitados já na história clínica de sua apresentação. O primeiro deles é a Esofagite Herpética, que cursa com lesões muito semelhantes às das induzidas por drogas. Nesta condição, as úlceras geralmente apresentam distribuição global e seu surgimento está associado, em grande parte das vezes, a presença de imunossupressão. Pacientes hígidos sem história de imunocomprometimento também podem apresentar o quadro, porém este inicia-se com sintomas influenza-like, com pródromos de febre, cefaleia, mialgia e infecção de vias aéreas superiores que antecedem a odinofagia.^{6,26}

A Esofagite de Refluxo é considerada a causa mais comum de úlceras e erosões esofágicas, porém estas lesões tendem a se localizar no terço distal deste órgão. Pode haver relação entre seu surgimento e o uso prévio de medicações específicas, como por exemplo os nitratos e os bloqueadores de canais de cálcio que promovem relaxamento do esfíncter esofágico inferior, contribuindo assim para o refluxo gastroesofágico.^{6,26}

A Candidíase Esofágica é outra condição de etiologia infecciosa que pode produzir lesões ulceradas, porém estas normalmente encontram-se encobertas por placas esbranquiçadas difusas, que acabam por conduzir ao raciocínio clínico direcionado para a doença. Além disso, sua ocorrência está praticamente limitada a pacientes imunossuprimidos, sendo rara em imunocompetentes.^{6,26}

Mais raramente a doença de Crohn pode acarretar em úlceras aftosas na mucosa esofágica, mas geralmente nestes casos, os pacientes já apresentam doença com acometimento concomitante de íleo e/ou cólons. As lesões podem ser consideradas gigantes por sua extensão, assim como as provocadas por intubação nasogástrica, escleroterapia endoscópica, carcinomas ulcerados e infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e citomegalovírus (CMV).^{6,26}

Já a estenose que acomete o terço médio do esôfago também pode ser produzida por casos de esôfago de Barret, ingestão de substâncias cáusticas, radioterapia com irradiação mediastinal, tumores primários e metastáticos, e menos comumente pelo envolvimento de doenças dermatológicas como Epidermólise Bolhosa e Pênfigo.^{6,26}

O resumo das condições citadas encontra-se abaixo (Quadro 3):

Quadro 3 – Diagnósticos Diferenciais e suas Características principais	
Esofagite Herpética	- Lesões ulceradas de distribuição global - Imunossuprimidos
Esofagite de Refluxo	- Principal causa, principalmente 1/3 distal - Surge independente de uso de medicações
Candidíase Esofágica	- Placas esbranquiçadas recobrimdo lesões Imunossuprimidos
Doença de Crohn	- Doença em atividade com acometimento de íleo e cólons concomitante - Úlceras gigantes
Intubação nasogástrica, escleroterapia endoscópica, carcinomas ulcerados, HIV e CMV	- Úlceras gigantes
Esôfago de Barret, lesão cáustica, radioterapia, tumores primários e metastáticos, doenças dermatológicas	- Lesões muito comumente associadas à presença de estenose de 1/3 médio

Fonte: MUNÕZ, 2002

6.7 TRATAMENTO

A principal medida em seu manejo é a retirada da droga culpada, que nos casos mais leves pode ser a única conduta a ser tomada. Nos casos em que não for possível sua retirada, deve-se optar por sua formulação líquida ou até parenteral se disponíveis, ou então por sua substituição por outras medicações de efeito similar e mais inócuas ao esôfago.^{1,3,6,9,27}

Por vezes pode-se fazer necessário o uso de analgésicos tópicos, orais ou parenterais para controle adequado do quadro álgico na fase aguda das lesões. Pacientes que apresentam odinofagia intensa, sendo incapazes de se alimentar adequadamente devem ser submetidos à hidratação e terapia nutricional por via parenteral por período limitado.^{1,9,27}

Recomenda-se evitar o consumo de alimentos irritantes como frutas cítricas, pimenta e álcool durante todo o período do tratamento.^{1,6}

Apesar de não haver indícios na literatura de que o uso de medicamentos como antiácidos, antagonistas de receptores histamínicos, inibidores de bomba de prótons e sucralfato produzirem melhora direta das lesões esofágicas, seu uso deve ser sempre encorajado pois visam protegê-las de seu agravamento por ação do refluxo gastroesofágico.^{1,6,27} Os antiácidos podem ser utilizados como sintomáticos, uma vez que possuem ação aliviadora imediata, porém limitada, enquanto os inibidores de bomba de prótons e antagonistas de receptores histamínicos bloqueiam a secreção ácida, diminuindo o efeito erosivo deste sobre as lesões. Já o sucralfato possui efeito mucoprotetor gástrico, atuando no alívio dos sintomas além da reparação e cicatrização de tecidos lesados.

6.8 PREVENÇÃO

Medicamentos associados a esofagite devem ser utilizados com cautela em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento desta lesão, sendo preferíveis sempre que possível as formulações líquidas, principalmente nos portadores de distúrbios mecânicos do esôfago, além de ser sempre recomendado realizar investigação ativa de sintomas esofágicos que possam indicar a presença da doença.^{1,6}

As devidas orientações devem ser prestadas pelos profissionais médicos aos seus pacientes quando indicado o uso de medicações de risco. Indica-se que sua tomada ocorra com no mínimo 200 mL de líquidos, evitando-se assumir a posição supina nos próximos 30 minutos que se sucedem, passando para 90 minutos no caso de portadores de DRGE. Assim como no conteúdo da carta editorial publicada em 1985 por Neumann HH, a ingestão de alimentos após a tomada das medicações também auxilia na prevenção da doença, devendo-se evitar esta prática apenas em casos específicos quando pode haver prejuízo da ação do medicamento caso este não seja administrado em jejum.^{1,3,6,27}

7 DISCUSSÃO

A apresentação clássica de esofagite medicamentosa em que os pacientes apresentam manifestação de sintomas esofagogástricos pouco tempo após o início da ingestão da medicação culpada, na presença dos fatores de risco associados, certamente não foi observada no caso exposto neste estudo. Trata-se, portanto, de uma evolução atípica da doença, onde se observa um paciente do sexo masculino, de 61 anos de idade, assintomático do ponto de vista gastrointestinal, a despeito do uso de tetraciclina por período superior a 30 dias e da presença de extensas lesões de esofagite com placas em terço distal do esôfago visualizadas à EDA. Conforme já demonstrado por Jaspersen D., a ocorrência desta forma de apresentação é considerada rara, e seu diagnóstico, um desafio para a prática clínica.

A complexidade do caso em questão torna-se ainda maior quando constata-se que o paciente é portador de doença de Crohn, fato que por si só poderia justificar a presença das lesões encontradas, embora estas geralmente sejam lesões ulceradas e atinjam uma maior extensão do esôfago se comparadas às produzidas por drogas, ocorrendo em menor frequência neste órgão, sendo mais comuns nos casos de pacientes com doença em atividade, associado a presença de lesões em íleo e/ou nos cólons, o que não foi compatível com o quadro clínico exposto. Além disso, possuía resultado de EDA prévia indicando normalidade da mucosa esofágica, sugerindo ter havido insulto relativamente recente.

O diagnóstico das lesões esofágicas foi realizado de forma acidental, durante a investigação etiológica de um quadro de anemia microcítica hipocrômica, que incluiu por rotina do serviço a realização de EDA para averiguar possíveis doenças do trato gastrointestinal superior que pudessem justificá-la. Este exame é considerado por consenso da literatura como o padrão-ouro no diagnóstico e seguimento da esofagite, além de permitir a exclusão de seus principais diagnósticos diferenciais, dentre os quais a candidíase esofágica, cujo aspecto semelhante das lesões e a associação com história de imunossupressão prévia são consideradas características marcantes, e que estiveram presentes no caso deste paciente. Apenas após a liberação do resultado do exame histopatológico da biópsia realizada que demonstrou presença de inflamação crônica inespecífica com pesquisa de fungos negativa, foi possível excluir esta hipótese, restando por fim o diagnóstico de

esofagite induzida por tetraciclina, o que corroborou a importância destes exames complementares na condução de casos desta natureza.

Por fim, a nova EDA realizada para controle de cura apresentou normalização das lesões esofágicas após suspensão da tetraciclina e início do tratamento, confirmando o diagnóstico de esofagite medicamentosa, seguindo os padrões de evolução encontrados nos mais diversos relatos revisados para esta publicação.

8 CONCLUSÃO

A conscientização dos profissionais prescritores a respeito da necessidade de se orientar seus pacientes sobre a forma adequada de utilização de medicações, bem como alertá-los sobre os riscos envolvidos em sua tomada inadequada, pode contribuir para que se tenha uma redução drástica na incidência de esofagite medicamentosa. Já nos casos em que houve o desenvolvimento da doença, nota-se mais uma vez a importância da comunicação na identificação de detalhes específicos à anamnese, considerados chaves para o seu correto diagnóstico, que evita o emprego desnecessário de diversos exames complementares que buscam muitas vezes detectar etiologias que não fazem parte do diagnóstico diferencial, otimizando-se assim a utilização de recursos públicos e privados.

Por mais que não seja considerada uma doença muito prevalente em nosso meio, há uma expectativa de que um número cada vez maior de novos casos possa surgir frente ao aumento indiscriminado do uso de medicamentos, principalmente AINEs e antibióticos, o que torna necessária a reflexão sobre a qualidade da comunicação empregada na relação médico paciente, visando-se atingir os objetivos acima mencionados.

Espera-se que no futuro, através de novos avanços científicos, possam-se disponibilizar opções de medicações com formulações mais seguras, que possuam ação focada nas enfermidades para o qual forem indicadas, com o mínimo de efeitos colaterais associados.

9 REFERÊNCIAS

1. Donald OC. Medication-induced esophagitis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [periódicos na internet]. 2018 Out [acesso em 15 jun 2019]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/medication-induced-esophagitis?search=medication%20esophagitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Pemberton J. Oesophageal obstruction and ulceration caused by oral potassium therapy. *Br. Heart J.* 1970;32:267–8.
3. Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, et al. Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *Dig. Dis. Sci.* 1983;28:174.
4. Geagea A, Cellier C. Scope of drug-induced, infectious and allergic esophageal injury. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008;24(4):496–501.
5. Fisher RS, Malmud LS, Applegate G, et al. Effect of bolus composition on esophageal transit: concise communication. *J. Nucl. Med.* 1982;23:878–82.
6. Jaspersen D. Drug-Induced Oesophageal Disorders. *Drug Safety* 2000;22(3):237–49.
7. Carlborg B, Densert O. Esophageal lesions caused by orally administered drugs. *Eur. Surg. Res.* 1980;12:270-82.
8. Hey H, Jorgensen F, Sorensen K, et al. Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. *Br. Med. J.* 1982;285:1717–9.
9. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, et al. M. Drug-induced esophagitis. *Diseases of the Esophagus* 2009;22(8):633–7.
10. Crowson TD, Head LH, Ferrante WA, et al. Esophageal Ulcers Associated With Tetracycline Therapy. *JAMA* 1976;235:2747-8.

11. Kim JW, Kim BG, Kim SH, et al. Histomorphological and Immunophenotypic Features of Pill-Induced Esophagitis. *PLoS One* 2015;10(6):e. 0128110.
12. Banisaeed N, Truding RM, Chang C. Tetracycline-induced spongiotic esophagitis: a new endoscopic and histopathologic finding. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;58(2):292–4.
13. Duggar BM. Aureomycin: produce of continuing search for new antibiotics. *Ann. NY Acad. Sc.* 1948;51:177–81.
14. Gencosmanoglu R, Kurtkaya-Yapicier O, Tiftikci A, et al. Mid-esophageal Ulceration and Candidiasis-associated Distal Esophagitis as Two Distinct Clinical Patterns of Tetracycline or Doxycycline-induced Esophageal Injury. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2004;38(6):484–9.
15. Champel V, Jonville-Bera AP, Bera F, et al. Esophageal involvement after tetracycline ingestion. *Therapie* 1997;52:587–9.
16. Heller SR, Fellows IW, Ogilvie AL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and benign oesophageal stricture. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;285:167-8.
17. Lédighen V, Mannant PR, Foucher J. Non-steroidal antiinflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *J. Hepatol.* 1996;24:570-3.
18. Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter-nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch. Intern. Med.* 1994;154:42-6.
19. Fernandes PA, Pires MS, Gouvêa AP. Esofagite Ulcerativa Associada ao Uso de Alendronato de Sódio: achados histopatológicos e endoscópicos. *Arq. Gastroenterol.* 2002;39(3):173-6.

20. De Groen PC, Lubbc DF, Laurence CB. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:1016-21.
21. Kikendall JW. Pill-induced esophageal injury. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1991;20:835-46.
22. Tutuian R. Adverse effects of drugs on the esophagus. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24(2):91-7.
23. Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum. Pathol.* 2007;38:527–36.
24. Kikendall JW, Arnold GF, Oyewole MA, et al. Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *Dig. Dis. Sci.* 1983;28:174–82.
25. Abid S, Mumtaz K, Jafri W, et al. Pill-Induced Esophageal Injury: Endoscopic Features and Clinical Outcomes. *Endoscopy* 2005;37(8):740–4.
26. Muñoz CM, Juan MEA, Septián JJO, et al. Úlcera esofágica por ingesta de tetraciclinas. *Medicina General* 2002;42:200-2.
27. Dağ MS, Öztürk ZA, Akin I, et al. Drug-induced esophageal ulcers: Case series and the review of the literature. *Turk J. Gastroenterol.* 2014;25:180-4.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), do estudo: “Apresentação Atípica de Esofagite Induzida por Tetraciclina”. O motivo do estudo é relatar dados sobre a evolução de um paciente com uma forma atípica de apresentação de esofagite medicamentosa, visando discutir as condutas empregadas no diagnóstico e tratamento deste caso. Não haverá nenhuma identificação pessoal no estudo.

Você será esclarecido(a) sobre o relato em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. Sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou alteração de conduta. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os dados obtidos no estudo serão utilizados exclusivamente com finalidade científica ou para orientar possíveis ações de conduta. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo nem nada que possa indicar sua participação será liberado sem a sua permissão.

Eu, _____, fui informado(a) dos objetivos do estudo acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão, se assim o desejar. Em caso de dúvidas poderei procurar o pesquisador responsável pelo estudo, Dr. Fernando Peterle Silva, no telefone (27) 3335-7100; ou também no endereço Avenida Marechal Campos, número 1.355, bairro Santa Cecília, Vitória - ES. Caso queira, poderei obter esclarecimentos sobre os aspectos éticos da pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM, no telefone (27) 3335-7326.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Data ___/___/_____ Nome _____

Assinatura _____

Assinatura do Responsável _____

Assinatura do Pesquisador _____

Testemunha _____

Testemunha _____