

MELANOSE COLI CAUSAS, EFEITOS E SIGNIFICADOS MÓRBIDOS

JÚLIO CÉSAR MONTEIRO DOS SANTOS JÚNIOR – TSBCP

SANTOS JÚNIOR JCM. Melanose Coli - Causa, Efeitos e Significados Mórbidos. *Rev bras Coloproct*, 2004;24(4):375-378.

RESUMO: Antigas teorias formuladas para explicar a melanose e depois abandonadas deram lugar às concepções mais atuais a respeito da pigmentação da mucosa cólica. As mais recentes estão centradas em dois fatores: o primeiro diz respeito aos distúrbios das funções intestinais, mormente a constipação e, o segundo, à ingestão crônica de laxantes que, sem dúvida causam danos para as células do epitélio intestinal, cuja intensidade parece ter relação com a maior pigmentação epitelial, reflexo da maior quantidade de lipofuscina fagocitada conseqüente a mais intensa apoptose decorrente do dano celular, podendo estar associada a alterações da musculatura lisa em função de uma miopatia mitocondrial que, diga-se de passagem, não é um aspecto encontrado apenas no intestino grosso, mas em vários outros segmentos do trato digestivo, inclusive no apêndice cecal, lugar em que, na maioria das vezes, esteve associada a doenças dos cólons.

Não foram raras as associações feitas entre a melanose (lipofuscinosose) e câncer do intestino grosso, mas o prejuízo prevalente que tem sido relacionado ao fenômeno da coloração pardo-acastanhada da mucosa intestinal, decorrente do uso crônico de laxantes antracênicos, são as alterações neurológicas e musculares - nesses casos a melanose é apenas um indicador e não a causa - que perpetuam e agravam a constipação intestinal idiopática.

Unitermos: melanose coli, constipação intestinal, laxantes, antraquinônicos

Os antraquinônicos ou antracênicos são drogas que incluem 1,8 dihidroxiantraquinona (dantron - não mais disponível para uso humano) e seus derivados glicosídeos contidos em vegetais como a Babosa (Alue vera), Ruibarbo (família das poligonáceas que contém os seguintes compostos antracênicos: crisofaneína, crisofanol, alizarina, emodina, isoemodina, aloemodina, reocrisina e fisciona), Senna (Cássia angustifólia), Cáscara sagrada (Rhamnus purshiana - com ácidos graxos, glicosídeos, antraquinonas, glicosídeo - shesterina - e o ramnicosídeo), entre outros, e têm efeitos purgativos catárticos quando usados em doses altas¹.

Os vegetais mais comumente usados para prover as “drogas” com os efeitos laxativos da antraquinona são a Senna e a Cáscara sagrada que, diga-se de passagem, tem sido usada de forma abusiva na composição de chá ou infusões para uso oral, com a promessa de embelezamento da pele e emagrecimento,

mas, por mal empregado, podem ter os seguintes efeitos adversos imediatos*: cólicas estomacais, náusea, vômito, diarreia prolongada ou efeitos crônicos, tais como: diarreia crônica, dor, constipação devida a dependência do laxativo ou alterações mais graves como fraqueza, desidratação e desordens eletrolíticas e, em determinadas circunstâncias, lesões hepáticas que se traduzem por colestase intra-hepática com conseqüente hipertensão portal² e inclusive a morte.

Outro tipo de alteração atribuída à ingestão de antraquinônicos, restrita à mucosa do intestino, é a melanose - denominada Melanose coli - por causa da coloração semelhante quando há acúmulo de melanina nos tecidos. Os pigmentos vistos no interior dos macrófagos, no entanto, são provavelmente originários de restos de organelas celulares ou dos próprios macrófagos “destruídos” pelos agentes antracênicos e

* Alerta feito, em 1995, pelo FDA

têm ultra estrutura e dão reações histoquímicas semelhantes à lipofuccina^{3,4}, de significado clínico incerto.

O fenômeno do qual decorre esse pigmento tem sido creditado à apoptose celular – “forma distinta de morte celular caracterizada morfológicamente por contração citoplasmática, marginalização da cromática em massas grosseiramente definidas a que sucede a fragmentação nuclear e celular formando os corpos apoptóticos que são rapidamente fagocitados pelos macrófagos⁵”.

O fenômeno é fisiológico mas pode ocorrer em situações adversas induzidas por estímulos patológicos que podem incluir agentes invasores, toxinas ou outras substâncias químicas⁶.

Nos experimentos em animais, o fenômeno observado com uso de 1,8 dihidroxiantraquinona (danthron) é semelhante ao que se observa na melanose coli de pessoas que fizeram ou fazem uso crônico de laxantes (sene e cáscara sagrada).

Esses achados e a caracterização do agente que participa para a coloração marrom do epitélio cólico ensejaram a mudança do nome melanose para Lipofuccinose coli⁵, embora nem sempre seja esse pigmento que aparece na melanose de outros segmentos do tubo digestivo⁷. Todavia não está na questão da nomenclatura o interesse atual sobre o fenômeno.

Em seres humanos, além da piora da constipação, a relação de causa e efeito estabelecida junta a melanose ao uso prolongado de laxativos antracênicos⁸⁻¹⁰ e, ainda que careça de comprovação, a eventualidade do aparecimento do adenocarcinoma⁹ por causa do suposto mecanismo de ação, não bem conhecido, de indução da apoptose sugerida por uma forte ligação ao DNA com danos irreversíveis de características mutagênicas^{11,12} e carcinogênicas¹³, o que seria mais um motivo, mesmo com opiniões contrárias^{14,15} para se desencorajar o uso de laxativos que contém substâncias antracóides. Aliás, para nós, o motivo maior para não se usar laxativos, qualquer que seja, prende-se, simplesmente, ao fato de que se trata de remédio com finalidade terapêutica para nada¹⁶.

Embora não haja um estudo estabelecendo relação direta entre as constipações idiopáticas intratáveis associadas ao trânsito lento decorrente das alterações neurais nos plexos nervosos mioentéricos^{17,18} e o uso crônico de laxativos, é possível pensar que aquelas alterações – denominadas de melanose ou lipofuccinose - decorrentes dos efeitos das drogas laxativas possam indicar, em menor ou maior grau, os

efeitos de alguns laxantes (antracênicos) sobre a inervação visceral intrínseca ou sobre a musculatura lisa dos colóns, assim, participando na etiologia ou no agravamento da constipação.

Antigas teorias formuladas para explicar a melanose e depois abandonadas deram lugar às concepções mais atuais a respeito da pigmentação da mucosa cólica. As mais recentes estão centradas em dois fatores: o primeiro diz respeito aos distúrbios das funções intestinais, mormente a constipação e, o segundo, à ingestão crônica de laxantes que, sem dúvida, causam danos para as células do epitélio intestinal, cuja intensidade parece ter relação com a maior pigmentação epitelial, reflexo da maior quantidade de lipofucsina fagocitada conseqüente a mais intensa apoptose decorrente do dano celular, podendo estar associada a alterações da musculatura lisa em função de uma miopatia mitocondrial^{19,20} que, diga-se de passagem, não é um aspecto encontrado apenas no intestino grosso, mas em vários outros segmentos do trato digestivo^{21,22}, inclusive no apêndice cecal, lugar em que, na maioria das vezes, esteve associada a doenças dos cólons²².

Não há um estudo estabelecendo correlação entre a melanose e as alterações estruturais relacionadas a danos da musculatura lisa ou a terminações nervosas, simpáticas ou parassimpáticas do intestino grosso, para explicar o agravamento do distúrbio funcional da constipação intestinal. Contudo, é possível que, existindo relação entre constipação intratável e uma miopatia ou uma neuropatia visceral^{17,18}, seja lógico pensar na possibilidade dessas alterações terem sido agravadas pelo uso de certos tipos de laxantes, em especial os antracênicos, independente da presença ou não dos pigmentos de lipofucsina fagocitados pelos macrófagos, contribuindo para a cor marrom da mucosa intestinal, em geral mais intensa nos segmentos direitos do intestino grosso do que nas suas partes mais distais²³. A questão, em alguns aspectos, está em aberto – melanose é, em última análise, uma das cores da apoptose celular, no caso induzida por laxativos que pioram a constipação por mecanismos ainda não definitivamente estabelecidos – miopática?, neuropatia mitocondrial? – mas que deveria servir para que os médicos, adeptos das panacéias em que os laxantes fazem parte – desde a hipotética catarse cólica (colonterapia) até como auxiliar para o emagrecimento, como se o esvaziamento do intestino grosso de seu conteúdo fecal servisse para eliminar toxinas que o excremento nem sempre possui, ou

promover perdas de eventuais contribuintes ou responsáveis para o aumento da massa corpórea. Se assim fosse, deveríamos voltar aos tempos de nossas bisavós e aderir a lavagens intestinais mensais ou

trimensais, feitas com infusões vegetais ou grãos de origens variadas, inclusive com o café, por exemplo, que curavam não só os males do corpo como também os do espírito.

Algumas drogas laxativas, como antracênicos, óleo de rícino e fenolftaleína, produzem diarreia secretora por estimularem o sistema adenil-ciclase/AMP cíclico e também por aumentarem a motilidade intestinal. Algumas delas só agem após desconjugação bacteriana no cólon.

SUMMARY: Melanosis coli associated with anthraquinone laxatives is due to accumulation of pigmented macrophages containing granules that has histochemical and ultrastructural features of lipofuscin occurring after apoptosis. Those phagocytosed lipofuscin granules are residual bodies containing undigested oxidized lipidic residues. Melanosis coli does not produce specific symptomatology or another things on its own, but being due to chronic ingestion of anthraquinone purgative it has been related to idiopathic constipation probably because of mitochondrial neuropathy or intestinal miopathy caused by anthracene laxatives and to the carcinoma because of the mechanism by which anthraquinone selectively induces apoptosis binding strongly to DNA being mutagenic and carcinogenic.

Key words: Melanosis coli, idiopathic constipation, anthracene laxatives.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. - chapter 38. In Goodman & Gilman's Ed. **The pharmacological basis of therapeutics**. Ninth edition. McGraw-Hill, 1996, pg 927-936.
2. Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara sagrada -induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. **Am J Gastroenterol** 2000;95:3634-37.
3. Ghadially FN, Parry EW. An electron microscope and histochemical study of melanosis coli. **J Pathol Bacteriol**. 1966;92:313-317.
4. Steer HW, Colin-Jones DG. Melanosis coli: studies of the toxic effects of irritant purgatives. **J Pathol** 1975;115:199-205.
5. Walker NI, Bennett R, and Axelsen RA. Mecanosi coli. A consequence of anthraquinone-induced apoptosis of colonic epithelial cells. **Am J Pathol** 1988, 131:465-76.
6. Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: The significance of apoptosis. **Int Rev Cytol** 1980;68:251-306.)
7. Ghadially FN, Walley VM. Pigments of the gastrointestinal tract: a comparison of light microscopic and electron microscopic findings. **Ultrastruct Pathol** 1995; 19:213-9.
8. Walker NI, Smith MM, and Smithers BM. Ultrastructure of human melanosis coli with reference to its pathogenesis. **Pathology**, 1993;25:120-23.
9. van Gorkom BA, Karrenbeld A, van der Sluis T, et al. Apoptosis induction by sennoside laxatives in man; escape from a protective mechanism during chronic sennoside use? **J Pathol** 2001; 194:493-9.
10. Willems M, van Buuren HR, de Krijger R. Anthranoid self-medication causing rapid development of melanosis coli. **Neth J Med** 2003; 61:22-4.
11. Brown JP. A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. **Mutat Res** 1980;75:243-77.
12. Tikkanen L, Matsushima T, Natori S. Mutagenicity of anthraquinones in the salmonella preincubation test. **Mutat Res** 1983;116:297-304.
13. Mori H, Sugie S, Niwa K, et al. Carcinogenicity of chrysazin in large intestine and liver of mice. **Jpn J Cancer Res**, 1986;77:871-76.
14. Nusko G, Schneider B, Schneider I, et al. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. **Gut** 2000; 46:651-5.
15. Nascimbeni R, Donato F, Ghirardi M, et al. Constipation, anthranoid laxatives, melanosis coli, and colon cancer: a risk assessment using aberrant crypt foci. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 2002;11:753-7.
16. Santos JCM. Laxantes e purgativos – O paciente e a constipação intestinal. **Rev bras Coloproct**, 2003;23:13-34.
17. Schouten WR, ten Kate FJ, de Graaf EJ, et al. Visceral neuropathy in slow transit constipation: an immunohistochemical investigation with monoclonal antibodies against neurofilament. **Dis Colon Rectum** 1993;36:1112-17.

18. Park HJ, Kamm MA, Abbasi AM, Talbot IC. Immunohistochemical study of the colonic muscle and innervation in idiopathic chronic constipation. **Dis Colon Rectum** 1995;38:509-13.
19. Foster CS. The Brown bowel syndrome: a possible smooth muscle mitochondrial myopathy. **Histopathology** 1979;3:1-17.
20. Manzione CR, Manzione TS. Melanose colônica. Achado endoscópico ou sinal de distúrbio funcional induzido por medicação? **Anais da XIV Assembléia Cirúrgica Oncológica do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Sessão de temas livres – Coloproctologia São Paulo, 2004; pg 63-64.
21. Ghadially FN, Walley VM. Melanoses of the gastrointestinal tract. **Histopathology** 1994;25:197-207.
22. Ruddy GN, Shaw PAV. Melanosis of the appendix: prevalence, distribution and review of the pathogenesis of 47 cases. **Histopathology** 1997;30:319-23.
23. Koskela E, Kulju T, Collan Y. Melanosi Coli - Prevalence, distribution, and histologic features in 200 consecutive autopsies at Kuopio University Central Hospital. **Dis Colon Rectum** 1989;32:235-39.

Endereço para correspondência:

Instituto de Medicina
Av Min. Urbano Marcondes, 516
12.515-230 - GUARATINGUETÁ (SP)
instmed@provale.com.br