

# Pancreatite Aguda Induzida por Fármacos: Caso Associado ao Perindopril e Revisão da Literatura

## *Drug-induced Acute Pancreatitis: Associated Case to Perindopril and Review of Literature*

Bruno Pereira, Regina Gonçalves, Ana Caldeira, Teresa Pinto Pais, Eduardo Pereira, José Tristan, Rui Sousa, António Banhudo

**RESUMO** | A pancreatite aguda induzida por fármacos é uma entidade rara, com uma incidência indeterminada. O seu diagnóstico é frequentemente difícil de estabelecer, exigindo um elevado grau de suspeição e uma exclusão cuidadosa de outras causas de pancreatite. Nas últimas décadas, um número crescente de fármacos tem vindo a ser implicado, com diferentes níveis de evidência, incluindo diversos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs).

Os autores apresentam o caso de um doente com vários episódios recorrentes de pancreatite aguda, num curto espaço de tempo, cuja etiologia foi atribuída à toma de perindopril. Foi feito um estudo exaustivo e excluídas outras causas, por teste de provocação positivo e resposta favorável à retirada do fármaco. *GE - J Port Gastroenterol 2008;18:34-39*

**PALAVRAS-CHAVE:** Pancreatite, fármacos, perindopril, teste de provocação.

**ABSTRACT** | Drug induced acute pancreatitis is a rare entity, whose true incidence is unknown. Its diagnosis is often difficult to establish, requiring a high degree of suspicion and careful exclusion of other causes of pancreatitis. In the last decades a growing number of drugs have been implied, with varying weight of evidence, including several ACE inhibitors.

The authors present the case of a patient with several recurrent episodes of acute pancreatitis, in a short period of time, whose aetiology was attributed to perindopril after an exhaustive study that excluded other causes, a positive rechallenge test and favourable evolution after removal of the drug. *GE - J Port Gastroenterol 2008;18:34-39*

**KEYWORDS:** Pancreatitis, drugs, perindopril, rechallenge test.

### INTRODUÇÃO

A maioria dos casos de pancreatite aguda é atribuída a litíase vesicular ou consumo excessivo de álcool, perfazendo cerca de 85% dos casos no mundo ocidental. De entre as causas menos frequentes, a pancreatite aguda induzida por fármacos reveste-se de alguma controvérsia, sobretudo porque a maioria do conhecimento tem resultado de casos relatados, de forma esporádica, na literatura médica. Os primeiros remontam à década de 50, e desde então a lista de potenciais fármacos associados a pancreatite tem

vindo a crescer gradualmente. Um exemplo recente foi o exenatide, aprovado pelo FDA em 2005 no tratamento da Diabetes *Mellittus* tipo 2, e alvo de um alerta mediático em Agosto de 2008, após terem sido relatados seis casos de pancreatite grave, dois dos quais letais, em utilizadores do fármaco<sup>1</sup>.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com vários episódios de pancreatite aguda, com forte evidência de associação à toma de perindopril, e fazem uma breve revisão da literatura sobre o tema.

Serviço de Gastroenterologia, Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco; **Correspondência:** Bruno Simões Pereira, Hospital Amato Lusitano, Av. Pedro Álvares Cabral, 6000-085 Castelo Branco – Portugal; **Telemóvel:** +351 965 760 687; **E-mail:** bsimoespereira@gmail.com; **Recebido para publicação:** 13/09/2009 e **Aceite para publicação:** 16/05/2010.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 86 anos de idade, com antecedentes de colecistectomia em 1999 por litíase vesicular sintomática, e hipertensão arterial de longa data. Medicado em ambulatório com diltiazem (120 mg/dia id), ao qual se associou perindopril (5 mg/dia id) para optimização do controlo tensional, alguns meses antes do início das queixas. Sem hábitos alcoólicos actuais ou progressos. Recorreu ao Serviço de Urgência em Julho de 2007 por epigastralgia intensa, de início insidioso pós-prandial e agravamento progressivo, com irradiação para o dorso, acompanhada por náuseas. À entrada estava hemodinamicamente estável, apirético, eupneico, corado e hidratado, com dor à palpação profunda do epigastro, sem defesa ou sinais de irritação peritoneal. Analiticamente apresentava hiperamilasémia (1951 IU/L) e elevação discreta da PCR. A bioquímica hepática era normal, bem como a calcemia e trigliceridemia. A ecografia e TC abdominal apenas salientaram discreto edema da cabeça do pâncreas e ligeira densificação da gordura peri-pancreática, compatível com o diagnóstico de pancreatite aguda ligeira. Não se evidenciou litíase ou ectasia das vias biliares ou do ducto pancreático. Assistiu-se a melhoria clínica rápida sob tratamento médico conservador. O doente encontrava-se sem queixas 24 horas após a admissão, e teve alta ao 5º dia de internamento.

No espaço de um ano o doente foi reinternado quatro vezes com diagnóstico bem documentado de pancreatite aguda ligeira. Os vários episódios foram semelhantes ao primeiro, tanto em termos de apresentação clínica, analítica e imagiológica, como em termos da evolução favorável. O primeiro destes reinternamentos ocorreu em Março de 2008, cerca de 8 meses após o primeiro episódio de pancreatite aguda. Durante esse período de tempo, o médico assistente havia introduzido na medicação do doente alopurinol (300 mg/dia id) e aumentou a dose de perindopril para 10 mg/dia. Os 3 reinternamentos seguintes ocorreram no espaço de um mês, entre

Julho e Agosto de 2008, tendo-se verificado recorrência da dor abdominal cerca de 24 a 48h após a alta hospitalar. Perante a recorrência do quadro, foi feito um estudo exaustivo do doente, com realização de diversos exames para esclarecimento etiológico. No 1º reinternamento foi realizada ecoendoscopia que revelou pâncreas discretamente edemaciado com morfologia normal, e via biliar principal não ectasiada, sem evidência de litíase (Fig. 1). No 2º reinternamento, em Julho, repetiu ecoendoscopia com resultado sobreponível, mas apesar da acuidade diagnóstica deste exame optou-se pela realização de CPRE com esfínterectomia pela recorrência do quadro. Confirmou-se via biliar principal e ducto pancreático de calibre normal, sem imagens de subtracção (Fig. 2), acabando por ter alta cerca de 24h após CPRE. O 3º reinternamento, com recorrência de dor abdominal cerca de 72h após CPRE, foi inicialmente interpretado como sendo um possível quadro de pancreatite pós-CPRE, mas foi considerada uma hipótese pouco provável pela instalação tardia e existência de episódios prévios não atribuíveis a essa causa. Durante o último internamento, e pela recorrência precoce do quadro em ambulatório, deu-se atenção à medicação que o doente habitualmente fazia e que era suspensa em cada internamento. Assim, a suspeita recaiu sobre o perindopril por pertencer a uma classe de fármacos associada a alguns casos de pancreatite aguda. Foi pedida colaboração do cardiologista, que alterou a terapêutica antihipertensiva de ambulatório para nifedipina (30 mg/dia) e carvedilol (25 mg/dia). O doente não voltou a tomar perindopril, ou qualquer outro IECA, e permanece assintomático neste *follow-up* de um ano.

## DISCUSSÃO

A pancreatite aguda induzida por fármacos é uma entidade rara, sendo a sua incidência desconhecida. Um estudo alemão retrospectivo publicado em 1995 por *Lankisch et al*<sup>2</sup>, envolvendo 1613 doentes em 45 centros de Gastreenterologia, determinou

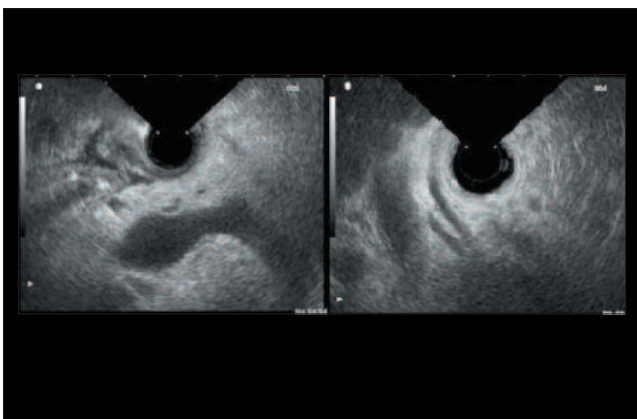


Fig. 1. Ecoendoscopia. Pâncreas discretamente edemaciado com morfologia normal, via biliar principal não ectasiada, sem evidência de litíase.



Fig. 2. CPRE. Via biliar principal e ducto pancreático de calibre normal, sem imagens de subtracção.

**Quadro 1. Classificação dos fármacos associados a pancreatite aguda (Trivedi e Pitchumoni<sup>5</sup>).**

Classe	Requisitos
I	Fármacos implicados em mais de 20 casos relatados de pancreatite aguda com pelo menos um caso documentado após nova exposição
II	Fármacos implicados em mais de 10 casos relatados
III	Todos os restantes fármacos associados a casos relatados

uma incidência de 1,4%, resultado consistente com o obtido num estudo japonês de 1999 que reportou uma incidência de 1,2%<sup>3</sup>.

O diagnóstico envolve um elevado grau de suspeição e a exclusão de etiologias mais frequentes. O nosso conhecimento sobre esta entidade deriva sobretudo de relatos esporádicos na literatura médica, pelo que a informação reunida é incompleta, estimando-se a existência de um elevado número de casos não sujeitos a publicação e com diagnóstico duvidoso. Apesar desta limitação, nas últimas décadas um número crescente de fármacos tem vindo a ser implicado como causa de pancreatite aguda. Os casos que reúnem maior grau de evidência são aqueles com diagnóstico indubitável de pancreatite aguda, exclusão cuidadosa de outras etiologias, período de latência compatível com outros casos envolvendo o mesmo fármaco, resposta favorável à retirada do fármaco e recorrência do quadro com um teste de provocação. Apesar de constituir actualmente a melhor evidência de causa-efeito entre um fármaco e a ocorrência de pancreatite aguda, o teste de provocação levanta importantes questões éticas, pelo que a sua realização não é aconselhada. Na maioria dos casos, incluindo o apresentado pelos autores, este teste decorre de forma acidental antes do fármaco ser implicado como possível causa de pancreatite.

Devido aos variáveis níveis de evidência associados aos casos relatados, desde cedo surgiu a necessidade de introduzir um sistema que classificasse os vários fármacos suspeitos em categorias, de acordo com o peso da evidência publicada na literatura médica. O primeiro surgiu em 1980, por *Mallory e Kern*<sup>4</sup> que propuseram uma classificação que colocava a associação entre um fármaco e a pancreatite aguda numa de 3 categorias: *possível, provável* ou *certa*. Em 2005, *Trivedi e Pitchumoni*<sup>5</sup> introduziram 3 classes de fármacos, atribuindo maior importância ao número de casos relatados e ao teste de provocação positivo (Quadro 1). De acordo com *Trivedi*, 44 dos 100 fármacos mais prescritos nos EUA foram implicados em relatos de casos de pancreatite aguda, 14 deles com maior evidência, caindo nas classes I e II da classificação por ele posta.

Mais recentemente, em 2007, foi publicado um estudo por *Badalov et al*<sup>6</sup>, que após revisão dos casos publicados na literatura científica até Junho de 2006, dividiram os fármacos associados a pancreatite em 4 classes, privilegiando o teste de provocação positivo, exclusão de outras etiologias e período de latência consistente, em detrimento da quantidade de casos relatados (Quadro 2). Estas novas classificações, tal como a primeira, reflectem diferentes pontos de vista dos autores, mas são importantes de modo a centrar a atenção nos fármacos como causa de pancreatite aguda. Torna-se imperiosa a adopção de um sistema de classificação uniforme, aceite e usado pela maioria dos médicos, com vista a clarificar o conhecimento sobre o tema e facilitar o diagnóstico.

A fisiopatologia da pancreatite aguda induzida por fármacos permanece no domínio das hipóteses. A maioria do conhecimento nesta área deriva da análise dos vários casos relatados e há pouca informação experimental. Tendo em conta que a vasta maioria dos doentes medicados com fármacos potencialmente implicados nunca desenvolveu pancreatite, inclusivé em circunstâncias de *overdose*, um mecanismo de toxicidade intrínseca parece pouco provável. De facto, a maioria dos casos parece dever-se a reacções idiosincráticas, raras, imprevisíveis e não dose-dependentes. Estas subdividem-se em reacções de hipersensibilidade e reacções causadas por acumulação de metabolitos tóxicos. As primeiras estão associadas a uma resposta imunológica, apresentando geralmente um período de latência relativamente curto após exposição ao fármaco, cerca de 1 - 8 semanas, que se encurta para horas ou dias em caso de nova exposição. As segundas estão classicamente associadas a uma latência prolongada, de vários meses a anos após exposição inicial, e incluem fármacos indutores de hipertrigliceridemia e hipercalemia, factores de risco conhecidos de pancreatite aguda. Outros fármacos podem também causar pancreatite ao induzirem isquémia, trombose intravascular, aumento da viscosidade da secreção pancreática ou constrição do ducto pancreático e esfíncter de *Oddi*.

**Quadro 2. Sistema de Classificação da Pancreatite Aguda Induzida por Fármacos (Badalov<sup>6</sup>).**

Classe	Requisitos
Ia	<b>Pelo menos 1 caso relatado com teste de provocação positivo, e exclusão de todas as outras causas, como álcool, hipertrigliceridemia, litíase, e outros fármacos</b>
Ib	<b>Pelo menos 1 caso relatado com teste de provocação positivo, sem exclusão de todas as outras causas, como álcool, hipertrigliceridemia, litíase, e outros fármacos</b>
II	<b>Pelo menos 4 casos na literatura Período de latência consistente (<math>\geq 75\%</math> casos)</b>
III	<b>Pelo menos 2 casos na literatura Sem período de latência consistente entre casos Sem teste de provocação</b>
IV	<b>Fármacos que não se enquadram nas classes anteriores, casos únicos relatados na literatura médica, sem teste de provocação</b>

A lista de fármacos associados à pancreatite aguda ultrapassa actualmente uma centena (Quadro 3). Inclui fármacos das mais diversas classes, algumas de prescrição comum, como anti-hipertensores, diuréticos, antidiabéticos e antibióticos. Alguns fármacos preenchem os requisitos de classe I (forte nível de evidência) em ambas as classificações de *Trivedi* e *Badalov* (citarabina, furosemida, mesalamina, pentamidina, sulfameto-xazole, tetraciclina, ácido valpróico, azatioprina e 6-mercaptopurina). Outros, contudo, são inconsistentemente classificados. Prevê-se que, à medida que novos casos sejam relatados na literatura médica, novos fármacos serão adicionados ou transitarão de classe, perante maior peso de evidência da sua associação com pancreatite aguda.

Uma das classes de fármacos que tem vindo a ser implicada na etiologia da pancreatite aguda são os IECAs, datando o primeiro relato de 1988<sup>7</sup>. Actualmente, o lisinopril é um dos 20 fármacos mais prescritos nos EUA. No referente a estes fármacos, Portugal apresenta um perfil de prescrição significativamente diferente. Segundo dados do Infarmed<sup>8</sup>, a prescrição de IECAs no país tem vindo a aumentar de forma acentuada. Em 2007, cinco IECAs fizeram parte da lista dos 100 princípios activos mais prescritos, liderados pelo perindopril na 30<sup>a</sup> posição.

Um estudo retrospectivo publicado em 2003 por *Cheng et al*<sup>9</sup>, concluiu que existe apenas um risco muito reduzido entre a toma de IECAs e o desenvolvimento de pancreatite aguda nos idosos. Outro estudo, conduzido por *Eland et al*<sup>10</sup> e publicado em 2006, concluiu que os IECAs estavam associados a um risco acrescido de desenvolvimento de pancreatite aguda, que era maior nos 6 primeiros meses de tratamento e com do-

ses maiores. O mecanismo não se encontra esclarecido, mas poderá estar associado a uma reacção de angioedema local do ducto pancreático causado pela diminuição da degradação de bradicinina pela enzima de conversão da angiotensina.

A revisão feita por *Badalov*<sup>6</sup> sobre pancreatite aguda induzida por fármacos incluiu 17 casos associados a IECAs, a maioria dos quais relativos ao enalapril e ao lisinopril. Apenas o enalapril reuniu evidência suficiente para ser incluído na Classe I. A revisão não menciona casos associados ao perindopril, pouco prescrito nos EUA. Existem, contudo, 2 casos na literatura médica<sup>11,12</sup>, um dos quais com teste de provocação positivo.

O caso apresentado pelos autores reúne vários critérios que suportam um elevado nível de evidência na associação entre a toma de perindopril e a indução de pancreatite aguda, critérios esses suficientes para a inclusão do fármaco na Classe I de *Badalov*. O diagnóstico de pancreatite aguda foi bem documentado em todos os episódios, e feito com base em critérios clínicos, analíticos e imagiológicos. Foram excluídas outras causas, nomeadamente consumo de álcool, litíase, trauma, hipercalemia, hipertrigliceridemia, neoplasias, alterações morfológicas do pâncreas, infecção e toma de outros fármacos potencialmente causadores de pancreatite. Salienta-se que a realização de ecoendoscopia e CPRE permitiu excluir com segurança a presença de microlitíase ou lama biliar, responsáveis por um número significativo de episódios de pancreatite de causa não esclarecida. Em todos os internamentos verificou-se uma resposta favorável e rápida à interrupção da toma de perindopril durante a hospitalização. No entanto, por não ter sido colocada inicialmente a hipótese de pancreatite associada

**Quadro 3. Fármacos associados a pancreatite aguda (Badalov<sup>6</sup>).**

Classe Ia	Classe Ib	Classe II	Classe III	Classe IV	
$\alpha$ -metildopa	Amiodarona	Asparaginase	Alendronato	Ácido etacrínico	Nitrofurantoína
Azodisalicilato	Azatioprina	Clorotiazida	Atorvastatina	Ácido mefenâmico	Ocreótido
Bezafibrato	Clomifeno	Clozapina	Carbamazepina	ACTH	Oxifenbutazona
Canabis	Dexametasona	Didanosina	Captopril	Ampicilina	Penicilina
Carbimazol	Estradiol	Eritromicina	Ceftriaxone	Bendroflumetiazida	Propoxifeno
Codeína	Ifosofamida	Estrogénio	Clorotalidona	Benzapril	Ramipril
Citosina*	Lamivudina	Paracetamol	Cimetidina	Betametasona	Ranitidina
Citarabina	Losartan	Propofol	Claritromicina	Capecitabina	Rifampicina
Dapsona	Linesterol	Tamoxifeno	Ciclosporina	Cisplatina	Risperidona
Enalapril	6-MP		Hidroclorotiazida	Colchicina	Ritonovir
Furosemida	Meglumina		Indometacina	Ciclofosfamida	Roxitromicina
Isoniazida	Mestranol		Interferão	Danazol	Rosuvastatina
Mesalamina	Metimazol		Irbesartan	Diazóxido	Sertralina
Metronidazole	Nelfinavir		Isotretinoína	Diclofenac	Tacrolimus
Pentamidina	Noretindrona		Cetorolac	Difenoxilato	Vigabatrina
Pravastatina	Omeprazole		Lamivudina	Doxorubicina	Vincristina
Procainamida	Premarin		Lisinopril	Famciclovir	
Piritinol	Sulfametoxazol + trimetropim		Metolazona	Finasterida	
Sinvastatina	Tretinoína		Metformina	Fluorouracil	
Estibogluconato			Minociclina	Fluvastatina	
Sulfametoxazole			Mirtazapina	Gemfibrozil	
Sulindac			Naproxeno	IL-2	
Tetraciclina			Ouro	Cetoprofeno	
Valproato sódico			Paclitaxel	Lovastatina	
			Prednisona		
			Prednisolona		

ao fármaco, o doente reiniciava-o após alta, tendo inclusive ocorrido um aumento da dose antes dos múltiplos reinternamentos de 2008, acabando por ser submetido a uma série de testes de provocação não propósitos, com recorrência precoce das queixas. Após interrupção definitiva do perindopril, o doente não voltou a recidivar a pancreatite, encontrando-se assintomático durante este último ano.

### CONCLUSÃO

A pancreatite induzida por fármacos é uma entidade que tem sido alvo de uma crescente atenção por parte da comunidade médica, permanecendo uma área de conhecimento limitado. A lista de fármacos potencialmente implicados como causa de pancreatite aguda tem aumentado à medida que novos casos são publicados na literatura. Apesar da sua aparente reduzida

incidência e do prognóstico geralmente favorável, o diagnóstico deve ser considerado em todos os doentes com pancreatite aguda de etiologia não esclarecida e após exclusão de outras causas. É fundamental uma recolha cuidadosa de dados referentes aos hábitos medicamentosos, sobretudo na população geriátrica, frequentemente plurimedicada. Em casos de suspeita, o fármaco potencialmente implicado deve ser retirado de forma a evitar o risco de recorrência da pancreatite.

#### REFERÊNCIAS

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketSafetyDrugInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm> (Acesso em Janeiro 2011)
2. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37:565-567.
3. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, *et al.* JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:10-24.
4. Mallory A, Kern F Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 1980;78:813-820.
5. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-716.
6. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, *et al.* Drug-induced acute pancreatitis: an evidence based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:648-661.
7. Tilkemeier P, Thompson PD. Acute pancreatitis possibly related to enalapril. *N Eng J Med* 1988;318:1275-1276.
8. Infarmed. Estatística do medicamento 2007.
9. Cheng RM, Mamdani M, Jackevicius CA, *et al.* Association between ACE inhibitors and acute pancreatitis in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003;37:994-998.
10. Eland IA, Sundstrom A, Velo GP, *et al.* Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1484-1490.
11. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, *et al.* Perindopril induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1789-1791.
12. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, *et al.* Idiosyncratic pancreatitis associated with perindopril. *JOP* 2005;6:605-607.