

Relato de caso clínico

Leonardo Maurício Diniz, D.Sc.

Médico Graduado pela Universidade Federal de Minas

Gerais - Endocrinologista.

Professor Adjunto IV Aposentado.

Professor convidado da Faculdade de Medicina da

Universidade Federal de Minas Gerais

Introdução

O relato é baseado no caso real de um paciente atendido pelo autor, no período de 17 a 28 de junho de 2011.

Histórico

Trata-se de um homem de cor branca, com 61 anos à época da primeira consulta, aposentado, casado. Havia sido diagnosticado como acometido de diabetes mellitus há cerca de 2 anos, após a constatação de “glicemias alteradas,” não quantificadas durante alguns anos. Após perda ponderal involuntária de 6 kg em pouco tempo(sic), verificada em novembro de 2010, recorreu à assistência médica.

A prescrição médica inicial, quando do atendimento antes realizado, constou de insulina DNA-r NPH, na dose de 30 unidades/dia, e da associação vildagliptina+cloridrato de metformina, 1 comprimido ao dia, por via oral, pela manhã. Com a normalização da glicemia, sem recuperação ponderal, foi suspensa a insulina NPH e mantida a associação acima mencionada, acrescida de metformina de ação prolongada, na dose de 500 mg/dia. Como o paciente se queixava de “mal-estar” não caracterizado, a metformina foi suspensa e a dose da associação vilda-

gliptina+metformina aumentada para 1 comprimido pela manhã e 1 comprimido à noite.

A partir da duplicação da dose, o paciente passou a sentir muito mal-estar, flatulência, dificuldade para urinar e para evacuar e, sobretudo, dores muito intensas, referidas à região epigástrica, subsequentes à ingestão de cada comprimido do agente antidiabético oral prescrito. Decorridos 10 dias, o paciente, por iniciativa própria, interrompeu o uso da associação e reiniciou o uso da insulina DNA-r, na dose de 20 a 25 unidades, à noite. Após a reintrodução da insulina como tratamento singular, experimentou melhora acentuada do apetite, ganho de peso, não quantificado com precisão, e diminuição significativa das dores.

Além do diabetes, o paciente era hipertenso, diagnosticado em 1996, controlado com losartana 25 mg/dia, com boa tolerância.

A história familiar foi negativa para diabetes e câncer, e positiva para hipertensão arterial.

Achados ao exame objetivo na data da primeira consulta

Paciente com sinais de emagrecimento acentuado, tossindo muito, com hálito

Caso clínico

tabágico acentuado e um nódulo cervical, provavelmente tireoidiano, palpável. À ausculta pulmonar, diminuição do murmúrio vesicular, sem ruídos adventícios. À ausculta cardíaca, bulhas rítmicas, hiperfonese da segunda bulha aórtica e sopro protomesossistólico no foco aórtico. Ao exame do abdome, este se encontrava escavado, flácido, com diástase dos músculos retos abdominais e hérnia umbilical. Havia sensibilidade dolorosa aumentada, especialmente na região epigástrica. O peso do paciente estava em 67,3 Kg, para uma estatura de 1,71 m, com um índice de massa corpórea de 23.

Conduta clínica

A conduta adotada foi a suspensão definitiva da associação medicamentosa, a manutenção da losartana e a prescrição de insulina DNA-r NPH, na dose total inicial de 28 unidades, dividida em 2 injeções de 14 unidades cada, a primeira ao desjejum e a segunda às 22h.

A hipótese diagnóstica levantada à primeira avaliação e comunicada ao paciente foi a de pancreatite, associada ao uso de vil-dagliptina.

Ao retorno, 11 dias após a visita inicial, o paciente havia emagrecido 2,1 kg, relatava a persistência das dores epigástricas mais atenuadas e hipoglicemia de 54 mg/dL uma vez, ao amanhecer.

Havia sido submetido a exames complementares de imagem e recebido a informação de estar acometido de doença maligna do pâncreas, da qual discordou por “presentir que não estava com câncer”.

Resultados de exames laboratoriais

- a) Fevereiro de 2011: microalbuminúria= 4,2 mcg/g de creatinina; PSA= 0,46; anticorpos anti-GAD= 0,3(N); TGO= 14 u; TGP=14 u; gamaGT= 29; TSH= 1,92 mUI/mL; HDL= 45 mg/dL; LDL= 97 mg/dL; VLDL= 13 mg/dL; colesterol total= 155 mg/dL; peptídeo-C= 0,3 mg./dL; creatinina= 0,81 mg/dL. HbA1C= 6,4%; glicemia em jejum= 109 mg/dL; 2 horas após o almoço= 72 mg/dL.
- b) Abril de 2011: HbA1C= 6,7%; glicemia de jejum= 137 mg/dL, 2 horas após o almoço=127 mg/dL; proteína glicada ou frutossamina= 238 ng.
- c) Junho de 2011: pesquisa de sangue oculto nas fezes: negativa; peptídeo-C= 1,17 ng; HbA1C= 7,5%; glicemia de jejum= 123 mg/dL; pós-almoço= 168 mg/dL, albumina= 3,9 g/dL; globulinas= 2,9 g/dL; CEA= 6,9; Alfafetoproteína= 2,4 (N< 6,1).

Resultados de exames de imagem e outros

- a) Ultrassonografia abdominal: ascite moderada a importante; pâncreas de limites imprecisos, com aumento do volume e textura heterogênea; hepatomegalia leve e sinais de hipertensão portal; sem imagens compatíveis com cálculos na vesícula ou no colédoco.
- b) Tomografia computadorizada: provável neoplasia pancreática, associada à ascite, com implantes peritoneais; envolvimento, pelo processo, dos vasos do sistema porta.
- c) Biópsias dirigidas por ultrassom negativas para neoplasia, em espécimes representativos.

d) Citologia do líquido ascítico: quatro centrifugados com substância de fundo seroproteica, representando numerosas células mesoteliais, histiócitos, neutrófilos e linfócitos. Ausência de células neoplásicas na amostra. Citometria pós-centrifugação: hemácias= 450/mm³; células nucleadas= 200/mm³; citologia pós-centrifugação: neutrófilos= 15%; linfócitos= 68%; macrófagos= 6%; eosinófilos e basófilos= 0%; células mesoteliais= 11%.

Conclusão: material de padrão inflamatório.

Evolução Clínica

A partir da segunda consulta, o paciente passou a ser atendido, por decisão própria, por uma equipe constituída de médicos de seu relacionamento, atuantes em hospital de nível terciário, não tendo retornado com os resultados de exames complementares adicionais: amilase, lipase, LDH e velocidade de hemossedimentação.

O paciente veio a falecer 8 meses após o diagnóstico.

Discussão

O paciente, abordado preliminarmente como diabético do tipo 2 e hipertenso, medicado com insulina DNA-r e com a associação vildagliptina+metformina, apresentou sintomas e sinais clínicos e exames complementares fortemente sugestivos do desenvolvimento de um quadro inflamatório comprometendo o pâncreas. A exceção foi a tomografia computadorizada, interpretada como indicativa de doença neoplásica maligna do órgão.

Uma correlação clínica temporal, entre o uso da associação vildagliptina+metformina e a ocorrência de dores abdominais epigástricas intensas e relacionadas às tomadas desse medicamento, ficou evidente pelo relato do paciente. Este, convencido de uma relação de causa e efeito, tomou a iniciativa de suspender o uso do medicamento, sem comunicação ao médico prescritor. O relato de melhora significativa dos sintomas de dor e mal-estar à suspensão do medicamento reforça a hipótese.

Os resultados dos exames histopatológicos realizados em implantes peritoneais foram negativos para neoplasia. A citologia e a citometria realizadas no líquido ascítico foram também negativas para neoplasia, porém compatíveis com doença de natureza inflamatória.

Não houve como comprovar a hipótese, que passa a ser de exclusão, uma vez que os exames complementares que poderiam reforçar a possibilidade de pancreatite não foram realizados pelo paciente.

A associação entre os fármacos denominados “incretínicos”, sejam os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), sejam os análogos do peptídeo análogo ao glucagon 1 (GLP-1), está descrita na literatura desde 2010, em relatos de casos e em registros de bases de dados de órgãos de farmacovigilância. Os mecanismos envolvidos na patogênese da pancreatite não estão suficientemente elucidados.

A maior dificuldade de estabelecer onexo causal entre o uso dos fármacos incretínicos e o risco aumentado de pancreatite aguda ou crônica é a possibilidade de vieses observada nos registros dos possíveis casos.

Caso clínico

O primeiro entre eles é o próprio fato de que pacientes diabéticos, principalmente aqueles do tipo 2, têm risco aumentado de desenvolver pancreatite relacionado à própria doença. Esse risco é bem documentado em estudos metodologicamente adequados.

Conclusão

Relata-se o caso de um paciente diabético do tipo 2, que foi tratado com insulina e associação de vildagliptina+metformina, para o qual a hipótese de pancreatite foi levantada como diagnóstico de exclusão, visto

não ter sido confirmada a hipótese de neoplasia pancreática sugerida pela tomografia computadorizada. O objetivo desse relato é chamar a atenção para a possibilidade da ocorrência de pancreatite em pacientes diabéticos, especialmente, mas não apenas, em uso de medicamentos, que pela gravidade requer em abordagem propedêutica e terapêutica imediata.

A bibliografia disponível sobre o assunto é considerável e parte das referências consultadas está citada como sugestão de leitura.

Referência bibliográfica

1. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ*. 2016; 352: i581.
2. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Association Between Incretin-Based Drugs and the Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(10): 1464-73.
3. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014; 370(9): 794-97.
4. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1): 150-6.
5. Soranna D, Bosetti C, Casula M, Tragni E, Catapano A4, Vecchia CL, et al. Incretin-based drugs and risk of acute pancreatitis: A nested-case control study within a healthcare database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(2): 243-9.
6. Shen HN, Chang YH, Chen HF, Lu CL, Li CY. Increased risk of severe acute pancreatitis in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29(11): 1419-24.
7. Urushihara H, Taketsuna M, Liu Y, Oda E, Nakamura M, Nishiura S, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One*. 2012; 7(12): e53224.
8. Faillie JL, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche ML, Le Louet H, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol*. 2014; 51(3): 491-7.
9. Chalmer T, Almdal TP, Vilsbøll T, Knop FK. Adverse drug reactions associated with the use of liraglutide in patients with type 2 diabetes--focus on pancreatitis and pancreas cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(1): 171-80.
10. Hanssen NM, Jandeleit-Dahm KA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular and renal disease in type 2 diabetes: What have we learned from the CARMELINA trial? *Diab Vasc Dis Res*. 2019; 16(4): 303-9.