

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO
FIGUEIRA

PANCREATITE AGUDA FÁRMACO-INDUZIDA COMPLICANDO
COM PSEUDOCISTO EM CRIANÇA–RELATO DE CASO

RECIFE/PE
2016

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO
FIGUEIRA

PANCREATITE AGUDA FÁRMACO INDUZIDA COMPLICANDO
COM PSEUDOCISTO EM CRIANÇA–RELATO DE CASO

Projeto de pesquisa submetido à
avaliação para apresentação em
congresso do Instituto de Medicina
Integral Professor Fernando Figueira e
como trabalho de conclusão de curso.

Aluno: Joanei da Silva Sampaio Filho
Orientador: Arthur Almeida Aguiar

RECIFE/PE
2016

Aluno: Joanei da Silva Sampaio Filho, acadêmica de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, 31220529, joanei.sampaio@yahoo.com.br

Orientador: Arthur Almeida Aguiar, cirurgião pediátrico, Mestrando em Saúde Materno-Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 30406198, arthuraguiar@hotmail.com

RESUMO

Introdução. Uma das principais etiologias da pancreatite aguda em idade pediátrica é a pancreatite induzida por drogas. Pode se apresentar com uma variedade de sintomas, mais comumente dor, náuseas e vômitos. Dentre as várias complicações da pancreatite temos o pseudocisto. Boa parte dos pseudocistos podem se resolver espontaneamente, porém um importante número de pseudocistos persistentes requer tratamento, devido ao seu potencial de complicações. **Objetivo.** Descrever um caso de pancreatite que complicou com a formação de um pseudocisto em um paciente em uso de ácido valpróico. **Metodologia.** Trata-se de um relato de caso, realizado pelo departamento de cirurgia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), no período de março de 2016 a setembro de 2016. **Relato do Caso.** Paciente nove anos de idade, em uso de ácido valpróico para controle de crises convulsivas por um ano, iniciou quadro de dor abdominal, náuseas e vômitos após início da medicação. Realizado diagnóstico de pseudocisto pancreático através de exame de imagem, optou-se por suspensão da medicação com melhora clínica inicial, seguido de aumento de volume do cisto associado a plenitude gástrica e recrudescência da dor abdominal. Controle ultrassonográfico dois meses após suspensão da medicação evidenciou aumento de volume do cisto (180ml). Realizada drenagem percutânea, sem intercorrências, acompanhamento ambulatorial após um mês sem evidências de lesão cística após novo exame ultrassonográfico.

Palavras-Chave: Pancreatite induzida quimicamente; Pseudocisto; Criança.

ABSTRACT

Introduction. One of the main causes of acute pancreatitis in children is pancreatitis induced by drugs. You can present with a variety of symptoms, most commonly pain, nausea and vomiting. Among the various complications of pancreatitis have the pseudocyst. Much of pseudocysts may resolve spontaneously, but a significant number of persistent pseudocysts require treatment, because of its potential complications.

Goal. To describe a case of pancreatitis complicated by the formation of a pseudocyst in a patient taking valproic acid.

Methodology. This is a case report, conducted by the Pediatric Surgery Department of Integrative Medicine Institute Professor Fernando Figueira (IMIP), from March 2016 to September 2016.

Case Report. Patient age of nine, taking valproic acid to control seizures for a year, began abdominal pain, nausea and vomiting after starting medication. Performed diagnosis of pancreatic pseudocyst through imaging, it was decided to suspend the medication with initial clinical improvement, followed by volumen of increased asociado cyst gastric fullness and recrudescence of abdominal pain. ultrasonographic control two months after drug discontinuation showed cyst volume increase (180ml). Percutaneous drainage was performed without complications, outpatient follow-up after a month without evidence of cystic lesion after new sonographic examination.

Keywords: Pancreatitis chemically induced; pseudocyst; Child.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJETIVOS	3
2.1. Objetivo geral	3
2.2. Objetivos específicos	3
III. METODOLOGIA	4
3.1. Desenho do estudo.....	4
3.2. Local do estudo.....	4
3.3. Período do estudo	4
3.4. Critérios de elegibilidade.....	4
3.4.1. Critérios de inclusão.....	4
3.4.2. Critérios de exclusão.....	4
3.5. Coleta de dados.....	4
3.6. Processamento e análise de dados.....	4
3.7. Aspectos éticos.....	5
IV. ORÇAMENTO.....	6
V. CRONOGRAMA.....	7
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	8
APÊNDICES	
APÊNDICE 1 –TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	

I. INTRODUÇÃO

Pancreatite é uma condição inflamatória do pâncreas. Trata-se de um processo reversível caracterizado pela presença de edema intersticial, infiltração por células inflamatórias e graus variáveis de apoptose celular, necrose e hemorragia. Os processos fibrótico e inflamatório recorrentes podem gerar graus variáveis de disfunção pancreática endócrina, exócrina ou de ambas funções. A patogênese da pancreatite aguda não é totalmente compreendida. No entanto, algumas etiologias são conhecidas para induzir esta desordem. Cálculos biliares e abuso de álcool crônico representam 80 por cento dos casos em adultos, já em idade pediátrica, as principais causas de pancreatite aguda são diferentes^{1,2}.

Quadro 1. Principais causas de pancreatite aguda em crianças:

Causas:	Porcentagem:
Biliares	33%
Medicamentosas	26%
Doenças sistêmicas e sepse	10%
Traumatismos	9%
Infecção viral	8%
Condições metabólicas	5%
Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada	4%
Fibrose cística	2%
Álcool	1%

Adaptada de Taylor, C J., Chen, Kathy, Horvath, K et al²

As drogas que podem induzir pancreatites são classificadas de I a IV com base no número de casos relatados, da demonstração de um período de latência consistente (tempo desde a iniciação do fármaco para o desenvolvimento da pancreatite), e da reação com um novo estímulo (Quadro 2). Classe I e II compreendem drogas com maior potencial para causar pancreatite aguda. Vários mecanismos diferentes de pancreatite induzida por drogas têm sido propostos. Estes mecanismos incluem reações imunológicas (por exemplo, 6-mercaptopurina, amino-salicilatos, sulfonamidas), efeito tóxico direto (por exemplo, diuréticos, sulfonamidas), a acumulação do metabolito tóxico (ácido valpróico, didanosina, pentamidina, tetraciclina), isquemia (diuréticos, azatioprina), trombose intravascular (estrogênio), e um aumento da viscosidade do suco pancreático (diuréticos e esteróides). O diagnóstico de pancreatite induzida por ácido valpróico (AVP) parece estar subestimado devido à dificuldade de determinar o agente causador e da necessidade de uma reavaliação retrospectiva do fator causal. Uma boa parte dos casos de pancreatite idiopática devem-se na realidade a casos de pancreatite induzida por drogas³⁻⁷.

Quadro 2. Sistema de classificação de pancreatite aguda induzida por drogas:

Classes:	Tipos de drogas:
<p>Classe Ia: Pelo menos 1 caso relatado com teste de provocação positivo, e exclusão de todas as outras causas, como álcool, hipertrigliceridemia, litíase e outros fármacos.</p>	<p>α-metildopa, Azodisalicilato, Bezafibrato, Canabis, Carbimazol, Codeína, Citosina*, Citarabina, Dapsona, Enalapril, Furosemida, Isoniazida, Mesalamina, Metronidazole, Pentamidina, Pravastatina, Procainamida, Piritinol, Sinvastatina, Estibogluconato, Sulfametoxazole, Sulindac, Tetraciclina, Valproato sódico</p>
<p>Classe Ib: Pelo menos 1 caso relatado com teste de provocação positivo, sem exclusão de todas as outras causas, como álcool, hipertrigliceridemia, litíase e outros fármacos.</p>	<p>Amiodarona, Azatioprina, Clomifeno, Dexametasona, Estradiol, Ifofosfamida, Lamivudina, Losartan, Linesterol, 6-MP, Meglumina, Mestranol, Metimazol, Nelfinavir, Noretindrona, Omeprazole, Premarin, Sulfametoxazol + trimetropim</p>

<p>Classe II: Pelo menos 4 casos na literatura Período de latência consistente ($\geq 75\%$ casos).</p>	<p>Asparaginase Clorotiazida Clozapina Didanosina Eritromicina Estrogênio Paracetamol Propofol Tamoxifeno</p>
<p>Classe III: Pelo menos 2 casos na literatura Sem período de latência consistente entre casos Sem teste de provocação.</p>	<p>Alendronato Atorvastatina Carbamazepina Captopril Ceftriaxone Clorotalidona Cimetidina Claritromicina Ciclosporina Hidroclorotiazida Indometacina Interferão Irbesartan Isotretinoína Cetorolac Lamivudina Lisinopril Metolazona Metformina Minociclina Mirtazapina Naproxeno</p>
<p>Classe IV: Fármacos que não se enquadram nas classes anteriores, casos únicos relatados na literatura médica, sem teste de provocação.</p>	<p>Ácido etacrínico Acido mefenâmico ACTH Ampicilina Bendroflumetiazida Benzapril Betametasona Capecitabina Cisplatina Colchicina Ciclofosfamida Ciproheptadina Danazol Diazóxido Diclofenac Difenoxilato Doxorubicina Famciclovir Finasterida Fluorouracil Fluvastatina Gemfibrozil IL-2 Cetoprofeno Lovastatina Nitrofurantoina Octreótido Oxifenbutazona Penicilina Propoxifeno Ramipril Ranitidina Rifampicina Risperidona Ritonovir Roxitromici</p>

Adaptado de Badalov⁶.

O AVP é comumente prescrito como medicação para controle da epilepsia, enxaqueca e transtorno bipolar. Embora os efeitos adversos mais comuns associados com o AVP são benignos, efeitos adversos menos comuns podem ocorrer como por exemplo: hepatotoxicidade, teratogenicidade e pancreatite aguda (PA). Pancreatite induzida por AVP não depende do nível sérico de ácido valpróico e podem ocorrer em qualquer altura após o início da terapia. Tentar reiniciar a terapia com AVP é perigoso e deve ser evitado⁸.

A pancreatite caracteriza-se clinicamente por dor abdominal e níveis elevados de enzimas pancreáticas no sangue. A pancreatite induzida por drogas não tem características clínicas distintas. Um alto índice de suspeição e história cuidadosa do uso

de determinadas drogas são, portanto, essenciais para fazer o diagnóstico. O curso de tempo até o desenvolvimento da doença depende do medicamento envolvido. Por outro lado, pacientes que fazem uso de ácido valpróico, pentamidina ou didanosina podem desenvolver pancreatite somente após muitos meses de utilização, presumivelmente devido à acumulação crônica de produtos metabólicos tóxicos. Provando que a associação da pancreatite como sendo causada por um determinado medicamento pode não ser sempre fácil, mesmo em casos suspeitos. Assim, os pacientes que irão reiniciar o uso de suas medicações, devem ser cuidadosamente monitorizados e a droga imediatamente interrompida se os sintomas se repetem⁷.

O diagnóstico de pancreatite aguda em crianças não difere do adulto, o quadro clínico é de dor abdominal, amilase e lipase elevadas, 3 vezes acima do limite superior da normalidade, ou achados de imagem que sugerem pancreatite aguda. A pancreatite apresenta potencial gravidade com morbidade e mortalidade considerável, requer uma definição adequada de diagnóstico e especializada abordagem multidisciplinar. Um estudo retrospectivo multicêntrico com 1005 pacientes com pancreatite aguda relatou mortalidade global de 5 por cento⁹. A mortalidade nos pacientes hospitalizados com pancreatite aguda pode variar de 10 a 30%^{2,6,9,10}.

A pancreatite pode evoluir com várias complicações, dentre elas o pseudocisto, uma complicação rara da pancreatite aguda ou crônica. Pseudocistos de pâncreas são coleções líquidas de maturação do suco pancreático envolto por tecido de granulação reativo, ocorrendo no pâncreas ou no espaço adjacente ao tecido pancreático, como uma consequência do processo inflamatório do pâncreas ou vazamento ductal¹¹. Um consenso de especialistas (Simpósio Atlanta) definiu o pseudocisto pancreático como uma coleção de fluido com mais de 4 semanas e rodeado por uma parede bem definida. Pseudocistos podem ser únicos ou múltiplos, pequenos ou grandes. A maioria dos pseudocistos comunicam-se com o sistema ductal pancreático e contêm altas concentrações de enzimas digestivas. As paredes de pseudocistos podem ter contato com estruturas adjacentes, tais como o estômago, mesocolo transversal, omento gastrocólico e o próprio pâncreas. A parede do pseudocisto de pâncreas é composta por tecido fibroso e de granulação; a falta de um revestimento epitelial distingue pseudocistos de verdadeiras lesões císticas do pâncreas¹².

A maioria dos pseudocistos de pâncreas, ocorrem como consequência de uma pancreatite aguda. No entanto, eles também podem ocorrer como consequência de uma pancreatite crônica, no pós-operatório ou depois de um trauma pancreático¹³.

O diagnóstico de um pseudocisto pancreático pode ser feito por resultados de imagens compatíveis no contexto clínico apropriado. O pseudocisto pode ser assintomático ou pode se apresentar com uma variedade de sintomas como: dor, a saciedade precoce, sangramento em trato gastrointestinal superior, náuseas e vômitos^{13,14}. A ultrassonografia transabdominal é uma técnica barata e não invasiva, que deve ser realizada como um primeiro passo no diagnóstico do pseudocisto. A tomografia computadorizada (TC) é um exame de imagem com 82% a 100% de sensibilidade e especificidade de 98% para diagnóstico de pseudocisto. A tomografia computadorizada também é mais eficaz do que a ultrassonografia transabdominal na detecção de complicações do pseudocisto, tais como: infecção, hemorragia e envolvimento de estruturas adjacentes. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) pode ser útil, embora forneça menos informações em relação ao tamanho do pâncreas e de estruturas viscerais adjacentes em relação à TC e a USG, fornece melhores informações a respeito do sistema ductal e biliar. Ressonância magnética (RNM) pode ser uma boa alternativa a TC para detecção de pseudocistos devido à sua capacidade para caracterizar coleções pancreáticas e peripancreáticas como parcialmente ou totalmente fluidas em sua consistência, porém de alto custo e nem sempre disponível. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) pode substituir CPRE na avaliação diagnóstica do ducto pancreático¹⁵.

O diagnóstico diferencial inclui tumores císticos pancreáticos. Uma anamnese bem feita para documentar pancreatite e uma imagem de região abdominal para determinar a presença ou ausência de um cisto no pâncreas ou pseudocisto, são de valor inestimável para identificar e distinguir entre essas lesões. Se há dúvida diagnóstica de um pseudocisto, pode ser feita aspiração guiada por USG ou TC e análise do material aspirado. O nível de amilase no fluido do cisto será elevado se houver uma comunicação com o sistema ductal pancreático. No entanto, somente um nível elevado de amilase não é suficientemente para estabelecer o diagnóstico¹⁶. Diagnósticos diferenciais podem ser feitos também com neoplasia císticas do pâncreas ou cistos não neoplásicos do pâncreas, por isso a importância da aspiração do conteúdo fluido. Neoplasias císticas

tratadas erroneamente como pseudocistos podem levar a complicações graves, e substancialmente comprometer a ressecção cirúrgica posterior. Alguns achados devem aumentar a preocupação de que uma coleção de fluido encapsulado não é um pseudocisto: ausência de uma história ou sinais de pancreatite aguda ou crônica ou trauma pancreático, ausência de alterações inflamatórias associadas na tomografia computadorizada e a presença de septos internos dentro da cavidade do cisto. Embora uma amilase elevada no fluido cístico geralmente indica um pseudocisto inflamatório, um alto índice de suspeição deve ser mantido desde que nenhum teste pode definitivamente descartar uma neoplasia cística do pâncreas. Muitas outras lesões não-neoplásicas incomuns contendo fluido também podem imitar pseudocistos; como resultado, extrema vigilância é necessária para evitar erros no diagnóstico¹⁷⁻²¹.

O período de maturação do pseudocisto de pâncreas é de aproximadamente 2 a 6 semanas, e durante este tempo, 33% dos cistos podem se resolver espontaneamente. No entanto, um importante número de pseudocistos persistentes requer tratamento, devido ao potencial complicações como infecção, hemorragia, e ruptura^{13,14}.

Embora a maioria dos pseudocistos regredam espontaneamente e não requeiram tratamento, alguns (especialmente aqueles maiores do que 6 cm) necessitam de tratamento para impedir infecção cística, ruptura, hemorrágica, e a obstrução de órgãos adjacentes como estômago, intestino delgado, cólon ou das vias biliares. Tradicionalmente, a abordagem cirúrgica foi o tratamento de escolha para os pseudocistos sintomáticos. Embora a cirurgia seja eficaz, podem ocorrer complicações em até 35% dos pacientes, e a mortalidade de alguns pacientes submetidos à cirurgia também tem sido observada. A decisão de tratar um paciente com pseudocisto, bem como, quando e com que modalidades de tratamento, é uma tarefa difícil. O pseudocisto pode ser tratado com uma variedade de métodos, que incluem: drenagem percutânea por cateter, transpapilar endoscópica ou drenagem transmural e a cirurgia laparoscópica ou aberta (pseudocistoestomostomia). A tendência recente no manejo do pseudocisto sintomático é de abordagens menos invasivas, como drenagem endoscópica e drenagem percutânea guiada por imagem (USG ou TC). A abordagem endoscópica é adequada porque a maioria dos pseudocistos ficam adjacentes ao estômago. A grande vantagem da abordagem endoscópica é que ela cria uma faixa pseudocisto-gástrica permanente com nenhum derrame de enzimas pancreáticas. No entanto, devido os problemas de

drenagem, monitoramento, cateter manipulação e a análise de conteúdo cístico muito difíceis ou impossíveis de realizar por via endoscópica. A drenagem percutânea guiada por imagem não apresenta essas desvantagens disponibilizando material para análise, contudo pode não ser considerada o método de escolha em virtude do seu alto índice de recidiva (70%)¹⁵.

Pseudocistos podem produzir uma grande variedade de problemas clínicos, dependendo da localização e extensão do armazenamento do fluido e a presença de infecção. Expansão do pseudocisto pode produzir dor abdominal, obstrução duodenal ou biliar, oclusão vascular ou formação de fístula em vísceras adjacentes, o espaço pleural ou pericárdio. Um quadro de infecção espontânea também pode se desenvolver. A digestão de um vaso adjacente pode resultar em um pseudoaneurisma, que pode produzir uma expansão súbita, dolorosa do cisto ou hemorragia gastrointestinal devido à hemorragia para o ducto pancreático (pancreaticus hemosuccus). Ascite pancreática e derrame pleural podem resultar de perturbações do ducto pancreático com fistulização para o abdome ou tórax, respectivamente^{13,21,22}.

A posição do cisto em relação ao pâncreas é um fator importante na escolha do método de tratamento e na recuperação dos ductos pancreáticos interrompidos.^{13,15}

O presente caso clínico tem por objetivo apresentar a história de uma criança de 9 anos que abriu um quadro de pancreatite aguda complicado por pseudocisto pancreático com forte evidência de associação ao uso de ácido valproico secundária a patologia de base paralisia cerebral associada a crise convulsivas recorrentes assistidas com tais medicamentos e fazer uma breve revisão da literatura sobre o caso.

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever um caso de pancreatite aguda complicando com pseudocisto causada por uso prolongado de fenobarbital.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar se há relação entre o uso do fenobarbital e a pancreatite induzida.
- Avaliar melhor conduta para acompanhamento.
- Determinar fatores de risco relacionados a complicações.

III. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Relato de caso

3.2. Local do estudo

O estudo será realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira-IMIP (Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista - Recife - PE - Brasil. CEP 50070-550).

3.3. Período do estudo: O estudo será realizado no período de Março de 2016 à Setembro de 2016.

3.4. Critérios de elegibilidade

3.4.1. Critérios de inclusão

Será incluído no estudo o paciente, com pseudocisto de pâncreas após quadro de pancreatite farmacoinduzida, que apresentou aumento do mesmo e persistência da sintomatologia, mesmo após retirada da medicação, sendo necessário tratamento do pseudocisto através de drenagem percutânea guiada por USG, atendido no departamento de cirurgia pediátrica do IMIP, mediante consentimento de responsável.

3.4.2. Critérios de exclusão

Não há.

3.5. Coleta de dados

Os dados do participante serão coletados através de consulta de prontuário médico. Os dados serão registrados pela equipe de pesquisa, composta pelo orientador e pesquisador responsável.

3.6. Processamento e análise de dados

A história clínica, doença de base e perfil de risco do paciente serão descritos no programa Microsoft Word 2010 para Windows. Estes dados serão revisados pelos

pesquisadores, obtendo-se ao final, uma listagem para correção de eventuais erros de digitação. Se for constatada inconsistência ou ausência de dados por ocasião da revisão, será consultado o prontuário médico.

3.7. Aspectos éticos

O projeto será avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Os pesquisadores comprometem-se a seguir rigorosamente as normas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O paciente e seu responsável serão informados do objetivo da pesquisa e terão explanação detalhada sobre o mesmo. A identidade do paciente será mantida em sigilo e, se o paciente e seu responsável aceitarem participar da pesquisa, o responsável assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1) onde constará nome e telefone do médico responsável pela pesquisa. A instituição oferecerá apoio médico integral em caso de eventuais complicações. Não haverá recompensa financeira ou outros bônus para participantes da pesquisa.

Os dados estudados, provenientes do prontuário médico e exames realizados pelo paciente, serão disponibilizados com o compromisso ético de sua utilização apenas para efeito de estudos.

APRESENTAÇÃO DO CASO:

Uma criança de 9 anos de idade, do sexo masculino, natural e procedente de Ribeirão-PE, deu entrada nos nossos serviços em março de 2016, com história de dor precordial com irradiação para abdome há oito meses, com predomínio em região epigástrica e flanco esquerdo, piora após a alimentação, descrita tipo aperto, de caráter intermitente, de ocorrência semanal, associada a náuseas, vômitos e salivação excessiva, refere aumento da intensidade da mesma uma semana antes da admissão. No exame físico da admissão apresentava-se em estado geral regular, desidratado (1+/4+), hipocorado (1+/4+), orientado, ativo, eupnéico, com abdômen doloroso difusamente, mais proeminente em região superior, sem viceromegalias ou massas palpáveis e com defesa de parede. Exame dos outros sistemas descrito como sem alterações. Nascido de parto cesáreo, a termo, com peso de 3,052 Kg. Dados antropométricos dentro da normalidade e não trouxe o calendário vacinal, porém genitora referindo que o mesmo estava atualizado. Fez uso de leite materno até os 2 meses e no momento sua dieta é o cardápio familiar. Negava internamento ou cirurgias prévias. Hábito intestinal diário e preservado. Nega febre ou outras queixas. Sem história de pancreatite na família. Em acompanhamento no setor de pediatria geral do nosso serviço (IMIP) desde abril de 2013, havia relato de crises epiléticas desde os dois anos de idade, onde apresentava crises tônico-clônicas noturnas, predominantemente à direita, secundária a cisto líquórico, próximo a fissura coroidal à direita. Fazia uso de fenobarbital e carbamazepina desde o início das crises, em virtude do difícil controle das crises, estas medicações foram substituídas por ácido valpróico havia 1 ano. Realizado internamento, colocação de dieta branda e hidratação venosa, solicitado exames laboratoriais que demonstraram: hemograma sem alterações, leucograma com 3900 leucócitos com predomínio de linfócitos típicos 60,6 %, sem desvios, plaquetas de 174000, glicemia: 70, TGO: 30, TGP: 10, HDL: 36, LDL: 57, Triglicerídeos: 79, TSH: 3,84, T4L: 1,19, Amilase: 138 U/L (normal até 125 U/L), Lipase: 112 U/L (normal até 60 U/L), Fosfatase alcalina: 85, GamaGT: 37, bilirrubinas normais e função renal normal, realizada também USG de abdômen total no dia (29/03/2016) que evidenciou imagem cística, anecoica, em topografia de hilo esplênico, com componente mural. A imagem cística mede em sua totalidade 6,3x 2,1 cm e o componente sólido 1,0x 1,2cm, sem fluxo ao doppler. A referida lesão tem íntimo contato e ocupa a topografia de cauda pancreática. Líquido livre em escavação pélvica e discreta lâmina periesplênica e perihepática. Realizada

também tomografia computadorizada de abdômen no dia 30/03/16, onde foram observados os seguintes achados: formação expansiva hipoatenuante, de contornos bem delimitados, aparentemente capsulada, medindo cerca de 6,2x 4,1x 4,0, localizada na cauda pancreática, exofítica, sem realce no meio de contraste, onde ainda percebemos um componente intralesional, espontaneamente hiperatenuante e sem realce ao meio de contraste, medindo 1,6 cm em seu maior eixo axial, que pode corresponder a um componente hemático. Diante da história clínica do paciente, as principais hipóteses diagnósticas a serem consideradas é de uma necrose delimitada (walled-off pancreatic necrosis)/ pseudocisto. Chamamos atenção que a formação desloca superiormente a artéria esplênica, esta ainda em íntimo contato a lesão, sem sinais de trombose ou pseudoaneurisma e que a mesma encontra-se em íntimo contato com a parede gástrica, essa por sua vez encontra-se espessada. Há ainda uma densificação dos planos gordurosos peripancreáticos (apenas cauda) e perilesionais, que podem indicar processo inflamatório/ infeccioso. Associam-se aos achados linfonodos mesentéricos aumentados em número, no entanto não megálicos, e pequena quantidade de líquido livre em escavação pélvica, esses de provável etiologia reacional. Obliteração do sulco pancreaticoduodenal, aspecto usualmente relacionado a pancreatite paraduodenal (groove pancreatitis). Cabeça e corpo pancreático de aspecto tomográfico preservados. Diante do quadro apresentado, após melhora clínica do paciente após 9 dias de internamento, optado por suspensão do ácido valpróico e reavaliação do paciente e do pseudocisto ambulatorialmente após 6 semanas. Em maio de 2016 paciente retorna referindo persistência da dor abdominal, se apresentando de maneira esporádica, e referindo ainda estar em uso de ácido valpróico. Realizados novos exames laboratoriais que demonstraram: transaminases hepáticas, enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gamaglutamiltransaminase), e amilase e lipase normais, sendo realizada também nova USG de abdômen total que demonstrou vesícula biliar sem alterações ou imagens sugestivas de cálculos e pâncreas, de espessura e ecogenicidade normais, com persistência da imagem cística em região caudal do pâncreas com vol:29cm³. Exames esses sugestivos de persistência do pseudocisto, sem pancreatite associada no momento e sem sinais de alterações nas vias biliares (presença de cálculos) que pudessem ser fator de risco para novas episódios de pancreatite. Em acompanhamento conjunto com o serviço de neurologia deste hospital, optado por troca de ácido valpróico por Lamotrigina 5mg/kg/dia e conduta expectante em relação a lesão pancreática para posterior reavaliação. Aproximadamente 6 semanas após troca da medicação, paciente

retorna para consulta ambulatorial de acompanhamento referindo persistência do quadro de dor abdominal de caráter intermitente, mesmo após troca da medicação. Realizada USG de abdomen total que evidenciou aumento importante do pseudocisto (medindo aproximadamente 180ml), optado então diante do quadro de persistência dos sintomas e aumento do volume do pseudocisto por abordagem minimamente invasiva através de drenagem percutânea guiada por ultrassonografia. A descrição do procedimento refere que foi retirado aproximadamente 150 ml, por drenagem ativa, de secreção inicialmente acastanhada e posteriormente sanguinolenta, num procedimento realizado em bloco cirúrgico, sob acompanhamento de anestesista com sedação e anestesia local, sem intercorrências e levado material drenado para análise laboratorial (apresentando cultura para aeróbios negativa) e USG abdominal de controle que evidenciou volume residual de 10 ml no pseudocisto com espessura de parede de 4 mm, ficando internado por dois dias tendo alta após melhora clínica. No dia 02/09/2016 paciente realiza consulta ambulatorial com neurologia do serviço que opta por manter lamotrigina. Paciente retorna do dia 05/09/2016 para nova análise ambulatorial com melhora da sintomatologia e sem apresentar queixas no momento do exame, solicitados novas exames laboratoriais que não demonstravam sinais de pancreatite, com hemograma, função renal, bilirrubina e enzimas canaliculares normais, sendo também realizado novo USG de abdomen no qual não foi observado imagem cística ou outras alterações ao nível do pâncreas.

DISCUSSÃO:

Apesar de numerosas drogas terem sido listadas na etiologia da pancreatite aguda, as drogas são uma causa relativamente rara de pancreatite. Pancreatite provocada por uso de AVP é uma entidade rara, com uma incidência estimada de 1: 40.000, ocorrendo principalmente durante o primeiro ano de tratamento ou após o aumento da dose, com maior incidência em indivíduos jovens, em politerapia (principalmente com a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, e benzodiazepinas), alguns com encefalopatias crônicas, e no tratamento de diálise. Drogas comumente associada a pancreatite induzida por drogas. Pancreatite com ácido valpróico foi reconhecida pela primeira vez em 1979. Relatos de casos semelhantes têm seguido. Resultados para os pacientes com pancreatite associada ao ácido valpróico variaram de recuperação completa após a descontinuação da droga para pancreatite aguda grave e morte⁸.

O mecanismo pelo qual o ácido valpróico induz a pancreatite é desconhecido. No entanto, tem sido teorizado que a depleção dos depuradores de radicais livres, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), e glutathione peroxidase ocorre em pacientes tratados com ácido valpróico²³. Depleção de varredores de radicais livres pode levar à geração de excesso de radicais livres, que por sua vez levam a permeabilidade endotelial e a peroxidação de lípidos, resultando em danos nos tecidos. Também tem sido sugerido que a redução de carnitina provocada pela utilização de ácido valpróico tem um papel importante no dano causado ao pâncreas^{2,20}. Outra teoria proposta para a pancreatite induzida por ácido valpróico envolve o efeito do ácido valpróico na b-oxidação mitocondrial. Foi estabelecido que o ácido valpróico é principalmente eliminado por meio da b-oxidação mitocondrial, um sistema enzimático também envolvido no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada. Um grupo de pesquisa demonstrou que o ácido valpróico inibiu as enzimas de b-oxidação envolvidas no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e ácido de cadeia linear longa⁸. Eles propuseram que os pacientes com uma deficiência genética nas enzimas envolvidas na oxidação mitocondrial-b do ácido valpróico pode experimentar um aumento em metabolitos tóxicos. Outro grupo estudou os níveis de aminoácidos no soro e urina em pacientes que desenvolveram pancreatite durante o tratamento com ácido valpróico³ e não observaram uma mudança nos níveis de aminoácidos, se contrapondo a teoria da

deficiência de enzima b-oxidante para a pancreatite induzida por ácido valpróico.

A pancreatite caracterizada clinicamente por dor abdominal e os níveis elevados de enzimas pancreáticas no sangue. A pancreatite induzida por drogas não tem características clínicas distintas⁷. No nosso caso em análise o paciente chegou com clínica bem sugestiva de um quadro de pancreatite (náuseas, vômitos e dores abdominais). Um alto índice de suspeição e história cuidadosa do uso de determinadas drogas são, portanto, essencial para fazer o diagnóstico, a pancreatite pode desenvolver-se em pacientes que fazem uso de ácido valpróico, pentamidina ou didanosina após muitos meses de utilização, presumivelmente devido à acumulação crônica de produtos metabólicos tóxicos. O paciente em análise no nosso estudo refere início dos sintomas 4 meses após início do uso do AVP, o que nos leva a relacionar o uso da medicação com o desenvolvimento do quadro de pancreatite. ⁷.

A pancreatite pode evoluir com varias complicações, dentre elas o pseudocisto, uma complicação rara da pancreatite aguda ou crônica que é definido como coleção de fluido com mais de 4 semanas contendo altas concentrações de enzimas digestivas e rodeado por uma parede bem definida composta por tecido fibroso e de granulação, sendo a falta de um revestimento epitelial o que distingue pseudocistos de verdadeiras lesões císticas do pâncreas¹¹. A maturação período de pseudocistos de pâncreas é relatado para ser de aproximadamente 2 a 6 semanas, e durante este tempo, boa parte dos pseudocistos podem se resolver espontaneamente. No entanto, alguns persistentes requerem tratamento, devido a persistência da sintomatologia, aumento de volume ou ao potencial complicações como infecção, hemorragia, e ruptura^{12,13}. O paciente analisado apresentava imagem cística em cauda pancreática observado em exame de imagem após admissão, sugerindo pseudocisto, diante desse diagnóstico e do que tem demonstrado os estudos mais recentes optou-se por manter conduta expectante inicialmente, com retirada da medicação e reavaliação do mesmo após 6 semanas.

A pancreatite aguda relacionada com o uso de AVP é basicamente um diagnóstico de exclusão e deve ser considerado quando outras causas razoáveis de pancreatite não estão presentes (exemplo causas biliares, infecciosas e traumatismos). No nosso caso, todas as outras possíveis causas de pancreatite foram descartadas. Não

houve evidência de cálculos biliares. Os valores séricos de triglicérides foram normais, não relatava história de trauma e não havia história familiar de pancreatite. Como a maioria dos casos são leves e auto-limitados, a retirada de ácido valpróico pode permitir a normalização dos níveis de amilase, o desaparecimento da sintomatologia clínica e a regressão do pseudocisto (entre 2 a 6 semanas)¹⁹. No entanto, no nosso caso, o paciente permaneceu sintomático, mesmo após a retirada da medicação e evoluiu com aumento importante do volume do pseudocisto, diante deste quadro foi optado por realizar tratamento do pseudocisto. O tratamento do pseudocisto durante anos foi realizado através de abordagem cirúrgica direta, mas apesar dos bons resultados estudos recentes preconizam a abordagem inicial através de medidas menos invasivas como a drenagem via endoscópica e a drenagem percutânea guiada por exame de imagem (USG ou TC), que tem resultados tão bons em relação a regressão do pseudocisto e desaparecimento dos sintomas, quanto a cirurgia, só que com menor risco de complicações e com menos morbidade. No caso em análise, diante do que sugerem os estudos mais recentes, optado por realização de drenagem através de drenagem percutânea guiada por USG, tendo o paciente evoluído com melhora da sintomatologia e regressão do pseudocisto após o procedimento, sem sinais de recidiva na reavaliação 4 semanas após. O uso de ácido valpróico deve ser evitado em pacientes que tiveram pancreatite aguda associada com a utilização de ácido valpróico, devido a sua alta taxa de recidiva e de complicações⁸, sabendo disso mesmo após a resolução do quadro de pancreatite e do pseudocisto, para o paciente do caso não mais será reintroduzido o AVP pelo seu risco de recidiva.

IV. ORÇAMENTO

Os custos com a pesquisa serão arcados pelos pesquisadores, não havendo nenhum ônus para a instituição. O orçamento detalhado pode ser observado na tabela 1.

Especificação do orçamento	Unidade	Quantidade	Preço unidade	Valor total
Papel ofício A4	Resma	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00
Xerox	Unidade	200	R\$ 0,10	R\$ 20,00
Cartucho de impressora	Unidade	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00
Pen-drive	Unidade	1	R\$ 20,00	R\$ 20,00
Caneta esferográfica, lápis, borrachas, pastas, etc.	Unidade			R\$ 10,00
Solicitação de artigos científicos	Unidade	10	R\$30,00	R\$300,00
Total				R\$ 410,00

Tabela 1. Orçamento para realização da pesquisa

V. CRONOGRAMA

<i>Meses</i>	<i>Jul</i>	<i>Ago</i>	<i>Set</i>	<i>Out</i>	<i>Nov</i>	<i>Dez</i>
	<i>16</i>	<i>16</i>	<i>16</i>	<i>16</i>	<i>16</i>	<i>16</i>
Pesquisa bibliográfica	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados			X			
Análise parcial dos dados				X	X	
Apresentação em congressos						X
Redação de artigos						X
Análise final dos dados						X
Relatório final						X

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarles H. Revised classification of pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1984;30:573.
2. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):144-153. doi:10.1097/MPG.0000000000000830.
3. Wilmink T FT. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf.* 1996;(14):406.
4. KE. M. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;(10):23.
5. Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW et al. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol.* 2011;(106):2183.
6. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(6):648-661. doi:10.1016/j.cgh.2006.11.023.
7. Lankisch PG, Dröge M GF. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995;(37):565.
8. Ray S, Khamrui S, Kataria M, Biswas J, Saha S. Valproic Acid-Induced Severe Acute Pancreatitis with Pseudocyst Formation : Report of a Case. 2015;7(8):5-10. doi:10.7759/cureus.297.
9. Husain SZ, Morinville V, Pohl J, et al. Toxic-Metabolic Risk Factors in Pediatric Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;62(4):1. doi:10.1097/MPG.0000000000001035.
10. Sharma VK HC. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;(94):3211.
11. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg.* 2004;(239):651.
12. EL B. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Summ Int Symp Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, Sept 11 through 13, 1992 Arch Surg 1993;* 193AD;(128):586.
13. Fasanella KE MK. Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:35.
14. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP et al. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg.* 2003;(138):427.
15. Yoshida WB. Redação do relato de caso Writing a case report. 2007;6(2):112-113.
16. BA. R. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol 1987;* 1987;9:172.
17. El Hamel A, Parc R, Adda G et al. Bleeding pseudocysts and pseudoaneurysms in chronic pancreatitis. *Br J Surg.* 1991;(78):1059.

18. Kiviluoto T, Schröder T, Kivilaakso E LM. Acute haemorrhage associated with pancreatic pseudocyst and chronic pancreatitis. *Ann Chir Gynaecol*. 1984;(73):214.
19. Pitkäranta P, Haapiainen R, Kivisaari L ST. Diagnostic evaluation and aggressive surgical approach in bleeding pseudoaneurysms associated with pancreatic pseudocysts. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:58.
20. Arvanitakis M, Delhay M, De Maertelaere V et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;(126):715.
21. Marshall GT, Howell DA, Hansen BL et al. Multidisciplinary approach to pseudoaneurysms complicating pancreatic pseudocysts. Impact of pretreatment diagnosis. *Arch Surg*. 1996;(131):278.
22. Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M E-BI. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann R Coll Surg Engl*. 2003;(85):313.
23. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The Role of Oxygen-derived Free Radicals in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Ann Surg*. 1984;200:405-412.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PANCREATITE COMPLICANDO COM PSEUDOCISTO EM PACIENTE EM USO DE FENOBARBITAL – RELATO DE CASO

Pesquisador: Joanei da Silva Sampaio Filho

Orientador: Arthur Almeida Aguiar

Você está sendo convidado a autorizar a participação, como voluntária, do menor pelo qual é responsável na pesquisa intitulada Pancreatite aguda fásmaco-induzida complicando com pseudocisto em criança.

O objetivo desta pesquisa é descrever um caso de pancreatite complicando com pseudocisto que ocorreu no período do uso da medicação (a história da doença do menor pelo qual é responsável). Que trará benefício de um maior entendimento sobre o assunto, através da construção de um artigo científico para o desenvolvimento de medidas para aprimorar o diagnóstico e tratamento do mesmo.

A coleta de dados será realizada através da revisão de prontuário e com o paciente em consulta com Dr. Arthur Aguiar no ambulatório, os riscos ao bem-estar do paciente ou de outros serão mínimos, pois não haverá exposição dos mesmos (não sendo explicitado seu nome bem como fotografias do mesmo), algum constrangimento ao paciente pode ocorrer quando interrogado sobre seu quadro clínico, porém esses questionamentos serão feitos da forma minimamente invasiva e se observado qualquer desconforto do mesmo diante a situação o trabalho será imediatamente abortado. Serão tomadas todas as providências para garantir que em nenhum momento do estudo suas identidades sejam reveladas. Qualquer dado que indique a sua participação ou do menor não será liberado sem a sua permissão. O menor não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo, mantendo o sigilo médico.

Você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar e é livre para recusar a participação do menor pelo qual é responsável, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e mesmo que você não queira participar não haverá prejuízo e continuará sendo atendido da mesma forma neste hospital.

Seu nome ou qualquer dado. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada com o pesquisador e a outra será entregue a você.

A participação no estudo não vai lhe trazer nenhum custo e você não terá nenhuma compensação financeira.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP, cujo telefone é (81) 21224756

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa 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. O pesquisador me garantiu que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei requisitar os pesquisadores Joanei da Silva Sampaio Filho ou Dr. Arthur Almeida Aguiar nos telefones (81)3129 0522 e (81) 21224104 ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, situado à Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife –PE, Fone: (81) 2122 4756.

Declaro autorizar a participação de _____ nesse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura do Responsável

Data

Assinatura do Pesquisador

Data

Recife, ___/___/___.

Assinatura do 1ºtestemunha

RG

Data

Assinatura do 2ºtestemunha

RG

Data