

Drogas antirretrovirais e pancreatite aguda em pacientes com HIV/AIDS: existe alguma associação? Revisão da literatura

Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients:
is there any association? A literature review

Natalia Mejias Oliveira¹, Felipe Augusto Yamauti Ferreira¹, Raquel Yumi Yonamine¹,
Ethel Zimberg Chehter¹

RESUMO

Em HIV-soropositivos, a incidência de pancreatite aguda pode chegar até 40% ao ano, o que é consideravelmente maior que na população geral, cuja incidência é de 2%. A partir de 1996, com a introdução da terapia antirretroviral combinada, conhecida pela sigla HAART (*highly active antiretroviral therapy*), o espectro de fatores nocivos ao pâncreas, como infecções oportunistas e uso de drogas para sua quimioprofilaxia, diminuiu consideravelmente. Análogos nucleotídeos e anormalidades metabólicas, esteatose hepática e acidose láctica despontaram como novas condições que podem acometer o pâncreas. A fim de avaliar o papel das drogas antirretrovirais para tratamento do HIV/AIDS na incidência elevada de pancreatite aguda nessa população, foi realizada revisão sistemática, com inclusão de artigos originais, relatos e séries de caso, cujos alvos de estudo eram pacientes HIV-soropositivos que evoluíram com pancreatite aguda após exposição a alguma das drogas que compõem o esquema antirretroviral. Essa associação foi confirmada após exclusão de outras possíveis etiologias e/ou recorrência do episódio de pancreatite aguda após reexposição ao fármaco suspeito. Zidovudina, efavirenz e os inibidores de protease são suspeitos de levar a uma pancreatite secundária à hiperlipidemia. Já os análogos nucleotídeos da transcriptase reversa, apesar de serem potentes inibidores da replicação viral, possuem grande espectro de efeitos colaterais, entre eles a mielotoxicidade e a pancreatite aguda. Didanosina, zalcitabina e estavudina já foram reportados como produtores de pancreatite crônica e aguda, tendo risco elevado com dose cumulativa. Didanosina com hidroxiureia, álcool ou pentamidina são fatores de risco adicionais, podendo induzir a uma pancreatite fatal, embora pouco frequente. Além disso, outras drogas usadas para profilaxia de doenças oportunistas relacionadas à AIDS, como sulfametoxazol-trimetoprima e pentamidina, podem produzir pancreatite necrotizante. Apesar das comorbidades que podem levar ao acometimento pancreático na população com HIV/AIDS, pancreatite medicamentosa desencadeada por drogas antirretrovirais sempre deve ser considerada no diagnóstico diferencial desses

pacientes que se apresentam com dor abdominal e elevação das enzimas pancreáticas.

Descritores: Pancreatite/complicações; Pancreatite/etiologia; Pancreatite/epidemiologia; Terapia antirretroviral de alta atividade/métodos; Terapia antirretroviral de alta atividade/efeitos adversos; HIV; Síndrome de imunodeficiência adquirida

ABSTRACT

In HIV-seropositive individuals, the incidence of acute pancreatitis may achieve 40% per year, higher than the 2% found in the general population. Since 1996, when combined antiretroviral therapy, known as HAART (*highly active antiretroviral therapy*), was introduced, a broad spectrum of harmful factors to the pancreas, such as opportunistic infections and drugs used for chemoprophylaxis, dropped considerably. Nucleotide analogues and metabolic abnormalities, hepatic steatosis and lactic acidosis have emerged as new conditions that can affect the pancreas. To evaluate the role of antiretroviral drugs to treat HIV/AIDS in a scenario of high incidence of acute pancreatitis in this population, a systematic review was performed, including original articles, case reports and case series studies, whose targets were HIV-seropositive patients that developed acute pancreatitis after exposure to any antiretroviral drugs. This association was confirmed after exclusion of other possible etiologies and/or a recurrent episode of acute pancreatitis after re-exposure to the suspected drug. Zidovudine, efavirenz, and protease inhibitors are thought to lead to acute pancreatitis secondary to hyperlipidemia. Nucleotide reverse transcriptase inhibitors, despite being powerful inhibitors of viral replication, induce a wide spectrum of side effects, including myelotoxicity and acute pancreatitis. Didanosine, zalcitabine and stavudine have been reported as causes of acute and chronic pancreatitis. They pose a high risk with cumulative doses. Didanosine with hydroxyurea, alcohol or pentamidine are additional risk factors, leading to lethal pancreatitis, which is not a frequent

¹ Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Autor correspondente: Ethel Chehter – Faculdade Medicina do ABC, Avenida Príncipe de Gales, 821 – CEP: 09060-650 – Santo André, SP, Brasil – Tel.: (11) 4993-5416 – E-mail: chehter.ops@terra.com.br

Data de submissão: 13/7/2012 – Data de aceite: 6/1/2014

DOI: 10.1590/S1679-45082014RW2561

event. In addition, other drugs used for prophylaxis of AIDS-related opportunistic diseases, such as sulfamethoxazole-trimethoprim and pentamidine, can produce necrotizing pancreatitis. Despite comorbidities that can lead to pancreatic involvement in the HIV/AIDS population, antiretroviral drug-induced pancreatitis should always be considered in the diagnosis of patients with abdominal pain and elevated pancreatic enzymes.

Keywords: Pancreatitis/complications; Pancreatitis/etiology; Pancreatitis/epidemiology; Antiretroviral therapy, highly active/methods; Antiretroviral therapy, highly active/adverse effects; HIV; Acquired immunodeficiency syndrome

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) são problemas de saúde pública mundial. Com a implementação da terapia antirretroviral combinada, conhecida pela sigla HAART, do inglês *highly active antiretroviral therapy*, para o tratamento do HIV/AIDS, tornou-se possível a remissão do vírus HIV-1 por longos períodos, elevando a qualidade de vida desses indivíduos e promovendo declínio das mortes relacionadas ao vírus HIV e a suas complicações.⁽¹⁾

Apesar disso, tratamentos prolongados, baseados nos medicamentos antirretrovirais, causam sérios efeitos tóxicos. Em HIV-soropositivos, a incidência de pancreatite aguda (PA) pode chegar até 40% ao ano, o que é consideravelmente maior que a população geral, cuja incidência é de 2%.⁽²⁾

Como o HIV provavelmente tem toxicidade direta sobre o pâncreas, o envolvimento pancreático, em pacientes com AIDS, já era comumente encontrado em estudos de necropsia da era pré-HAART.⁽³⁻⁸⁾ Chehter et al.⁽⁹⁾ encontraram, entre 109 pâncreas provenientes de necropsias, atrofia das células acinares em 60% das amostras, além da diminuição dos grânulos de zimogênio (52%) e mudanças nucleares (64%), ficando a dúvida se essas alterações eram causadas pelo vírus HIV ou pela desnutrição, e se eram realmente capazes de conduzir à disfunção do pâncreas.

Além disso, Cappell e Marks⁽¹⁰⁾ mostraram que 25% dos pacientes HIV-soropositivos submetidos à ultrassonografia abdominal e 33% dos que realizaram tomografia computadorizada apresentavam anormalidades no pâncreas, incluindo aumentos focais ou difusos do órgão, dilatação do ducto pancreático, pseudocisto e abscesso.

Na era pré-HAART, pentamidina e didanosina, drogas extensivamente usadas em pacientes com AIDS, foram associadas ao aumento da incidência de PA,^(8,11-19) principalmente quando havia história de episódio prévio de PA, tratamento prolongado com altas doses e

imunocomprometimento grave.⁽²⁰⁾ Na série de Cappell e Marks,⁽¹⁰⁾ entre 18 pacientes com PA medicamentosa, pentamidina foi responsável por 12 casos, seguida pela didanosina com 4 e sulfametoxazol-trimetoprim com 2 casos. Esses pacientes, em comparação com o grupo controle, eram mais jovens (média de idade de 35,2 anos x 49,1 anos) e, geralmente, homens (77% x 48%) e negros (77% x 11%).

Apesar dessas evidências, pacientes com HIV/AIDS podem apresentar amplo espectro de fatores pancreatotóxicos, como infecções oportunistas por *Pneumocystis jiroveci* e pelo complexo *Mycobacterium avium*, neoplasias e alterações metabólicas decorrentes do uso de antirretrovirais. Com a introdução da HAART e com a consequente redução da necessidade de tratamento e quimioprofilaxia de infecções oportunistas, a administração combinada de agentes antirretrovirais e anormalidades metabólicas, como esteatose hepática e acidose láctica, despontaram como novas condições que podem acometer o pâncreas.^(21,22) Desse modo, sabendo que a PA induzida por drogas ocorre após o início do tratamento com determinada droga, a resolução do quadro com a suspensão do tratamento, e seu retorno com a readministração do medicamento, não havendo outras causas aparentes de pancreatite,⁽²³⁾ o objetivo do presente estudo foi avaliar o papel das drogas antirretrovirais mais usadas no tratamento de indivíduos com HIV/AIDS no desenvolvimento de episódios de PA, principalmente após 1996, quando o esquema HAART passou a ser utilizado rotineiramente.

MÉTODOS

O levantamento bibliográfico foi feito de forma sistemática, buscando publicações nos idiomas português, inglês e espanhol desde o surgimento dos seguintes bancos de dados até fevereiro de 2012: MEDLINE (de 1990 a 2012); LILACS (de 1983 a 2012) e Cochrane Library (de 1993 a 2012). Para a pesquisa, os termos empregados foram: “pancreatite aguda/*acute pancreatitis*”; “HIV - *human immunodeficiency virus*”; “AIDS - *acquired immunodeficiency syndrome*”; e “Terapia antirretroviral de alta atividade/HAART - *highly active antiretroviral therapy*”.

Os autores selecionaram os estudos para inclusão com base no título e no resumo. Os estudos foram classificados em elegível, quando foi solicitada uma cópia do artigo na íntegra, para se aplicarem os critérios de inclusão, e em inelegível, quando se tratou de estudo fora do assunto de interesse e/ou com critérios de exclusão. Os autores coletaram os dados relevantes dos estudos classificados como elegíveis, como população alvo do

estudo e fatores de risco associados, exposição ou não aos antirretrovirais, definição de PA usada pelos autores e, finalmente, a conclusão do estudo sobre a relação entre PA e esquema HAART. A seguir, foi avaliada a qualidade metodológica e analisaram-se os resultados de forma independente. Na ocorrência de desacordos, a classificação dos estudos foi discutida em reunião que buscou estabelecer o consenso entre os autores.

Dessa forma, foram selecionados artigos originais, relatos e séries de caso que apresentavam como objeto de estudo paciente com sorologia positiva para HIV, que evoluíram com PA após exposição a alguma das drogas que compõem o esquema HAART, e que tiveram essa associação confirmada após exclusão de outras possíveis etiologias e/ou recorrência do episódio de PA após reexposição ao fármaco suspeito.

Considerou-se PA a presença de dor abdominal associada à elevação das enzimas pancreáticas (amilase e lipase) três vezes acima de seu limite superior de normalidade, além de alterações visualizadas à ultrassonografia e/ou à tomografia computadorizada.

Foram consideradas também todas as drogas que compõem algum esquema de tratamento contra HIV/AIDS: inibidores nucleosídeos da transcriptase rever-

sa (*nucleotide reverse-transcriptase inhibitors*, NRTI), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (*non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors*, NNRTI) e inibidores de proteases (IP).

Excluíram-se artigos publicados em idiomas que não português, inglês e espanhol; artigos que não explicaram critérios diagnósticos de PA; estudos conduzidos exclusivamente antes de 1996 quando foi introduzido o conceito de terapia antirretroviral combinada (HAART); e artigos que apenas relacionavam HIV/AIDS com alterações pancreáticas inespecíficas.

A avaliação da qualidade dos estudos foi feita com o auxílio da lista de Delphi, que procura avaliar, por meio de nove perguntas com três respostas possíveis (sim, não e não sei), as validade interna e externa, e as considerações estatísticas.

RESULTADOS

Foram identificados 64 artigos, dos quais 23 atendiam aos critérios de seleção. Os estudos incluídos nesta revisão estão representados nos quadros 1 e 2.

Após 1996, houve crescimento nos casos de PA atribuídos a medicamentos, principalmente à terapia antir-

Quadro 1. Associação de drogas antirretrovirais, comorbidades e pancreatite aguda nos relatos de caso selecionados

Autor/ano/origem	Esquema antirretroviral	Comorbidades/condições associadas	Reexposição ao fármaco suspeito (sim/não)	PA associada à HAART?
Allaouchiche et al. ⁽²⁴⁾ , 1999, França	Didanosina, estavudina, indinavir	Sarcoma de Kaposi, acidose láctica	Não	Não, presença de outras condições
Sarner e Fakoya ⁽²⁵⁾ , 2002, Inglaterra	Estavudina, didanosina, nevirapina (2 casos)	Caso 1: gestante 37 semanas, HELLP e tuberculose tratada Caso 2: gestante 33 semanas	Não	Caso 1: Não, presença de acidose láctica e HELLP Caso 2: sim
Kirian et al. ⁽²⁶⁾ , 2004, Estados Unidos	Didanosina (baixa dosagem), tenofovir, lamivudina, estavudina, efavirenz	Hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, profilaxia de infecções oportunistas	Não	Sim, provavelmente associação de tenofovir e didanosina
Blanchard et al. ⁽²⁷⁾ , 2003, Estados Unidos	Didanosina e tenofovir em comum + outros antirretrovirais (4 casos)	CD4 baixo, infecções oportunistas associadas, colelitíase, hiperlipidemia, perda de peso acentuada	Não	Sim, tenofovir e didanosina
Callens et al. ⁽²⁸⁾ , 2003, Bélgica	Tenofovir, didanosina, estavudina	Sem descrição	Não	Sim
Longhurst e Pinching ⁽²⁹⁾ , 2001, Inglaterra	Estavudina, didanosina, nevirapina	Associação de hidroxúria	Não	Sim, provavelmente pela associação com hidroxúria
Mirete et al. ⁽³⁰⁾ , 1998, Colômbia	Zidovudina, ritonavir	Sem descrição	Não	Sim
Perry et al. ⁽³¹⁾ , 1999, Estados Unidos	Ritonavir, saquinavir, zidovudina, lamivudina, delaviridina	Hipertrigliceridemia	Sim	Sim, ritonavir por indução de hipertrigliceridemia
Di Martino et al. ⁽³²⁾ , 1999, França	Zidovudina, nelfinavir	Sem descrição	Sim	Sim
Chapman et al. ⁽³³⁾ , 2007, Inglaterra	Tenofovir, zidovudina, lamivudina, abacavir, tipranavir, ritonavir	Etilismo, infecções oportunistas associadas	Não	Sim, tipranavir e ritonavir por indução de hipertrigliceridemia
Trindade et al. ⁽³⁴⁾ , 2008, Estados Unidos	Abacavir, lamivudina	Hipertrigliceridemia familiar, estrogoterapia, profilaxia de infecções oportunistas	Não	Não, presença de outras condições que podem levar à PA

PA: pancreatite aguda. HAART: highly active antiretroviral therapy.

Quadro 2. Características, principais fatores de risco e drogas antirretrovirais relacionadas à pancreatite aguda nos estudos selecionados

Autor/ano/origem	Tipo de trabalho/período	n	Etiologia/fatores de risco	Principal antirretroviral associado à PA	PA associada à HAART?
Anderson et al. ⁽³⁶⁾ , 2008, África do Sul	Coorte prospectiva (2001-2006)	282	Álcool (62%), biliar (14%), dislipidemia (8%), antirretrovirais (5%)	Didanosina, estavudina	Sim
Moore et al. ⁽³⁶⁾ , 2001, Estados Unidos	Prospectivo	2.613 (33 casos de PA)	Hidroxiureia, gênero feminino, história prévia de PA, CD4<200 células/mm ³	Didanosina com hidroxiureia	Sim
Gan et al. ⁽³⁷⁾ , 2003, Canadá	Retrospectivo	73	AIDS, imunossupressão severa	Didanosina em diferentes esquemas	Sim; 46% de PA medicamentosa; polifarmácia
Manfredi et al. ⁽³⁸⁾ , 2004, Itália	Caso controle	920 (128 casos de PA)	Álcool, infecções oportunistas e profilaxia, doenças hepáticas ou biliares, IP, hipertrigliceridemia	Didanosina, estavudina, lamivudina, IP	Sim
Riedel et al. ⁽³⁹⁾ , 2008, Estados Unidos	Caso controle (1996-2006)	5.970 (85 casos de PA)	Gênero feminino, CD4<50 células/mm ³ , estavudina e pentamidina	Estavudina	Sim
Guo et al. ⁽⁴⁰⁾ , 2005, Estados Unidos	Retrospectivo (1997-2002)	4.972 (159 casos de PA)	Raça não branca, idade avançada, AIDS, doenças hepáticas e cardiovasculares	Didanosina com NRTI ou NNRTI ou IP	Não
Reisler et al. ⁽⁴¹⁾ , 2006, Estados Unidos	20 estudos clínicos (1989-1999)	8.451 (incidência de PA 2,23 casos/100)	-	Didanosina, estavudina e indinavir com ou sem hidroxiureia	Sim
Smith et al. ⁽⁴²⁾ , 2008, Inglaterra	Retrospectivo (2001-2006)	9.678 (43 casos de PA)	CD4 baixo	Didanosina, estavudina	Não
Barrios et al. ⁽⁴³⁾ , 2004, Estados Unidos	Prospectivo	309	-	Didanosina, tenofovir, efavirenz	Não; não houve casos de PA ou neuropatia
Martinez et al. ⁽⁴⁴⁾ , 2004, Espanha	Retrospectivo (2001-2003)	575 (6 casos de PA)	-	Didanosina e tenofovir	Sim; incidência maior quando associadas
Bush et al. ⁽⁴⁵⁾ , 2003, Estados Unidos	Retrospectivo (1990-2001)	250 (84 casos de PA)	Álcool, infecções oportunistas	Didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, IP	Incidência de PA não alterou após introdução dos IP
Manfredi e Calza ⁽⁴⁶⁾ , 2008, Itália	Coorte prospectiva (2005-2006)	1.081	Tempo de infecção pelo HIV, AIDS, doença hepatobiliar, hipertrigliceridemia, álcool, drogas ilícitas, profilaxia de infecções oportunistas	Didanosina, estavudina, lamivudina, IP	Sim

PA: pancreatite aguda. HAART: highly active antiretroviral therapy; IP: inibidores de proteases; NRTI: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa; NNRTI: inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.

retroviral combinada e não a uma droga específica. Um trabalho sul-africano⁽³⁵⁾ encontrou incidência de 5% para PA relacionada ao uso de antirretrovirais, sobretudo didanosina e estavudina. No entanto, assim como na população geral, a principal causa de PA permanece o abuso de álcool, seguido pela PA de origem biliar.

Trivedi et al.⁽²⁾ selecionaram as cem drogas mais prescritas pelos médicos nos Estados Unidos, avaliando sua associação com PA. A didanosina, com 883 casos reportados e 9 casos após reexposição, foi a principal droga associada à PA. Ainda na classe I (pelo menos 20 casos reportados de PA), encontramos pentamidina e sulfametoxazol-trimetoprim. Na classe II (entre 10 e 20 relatos de PA), encontra-se a lamivudina, enquanto que, na classe III (pelo menos 1 caso de PA), está grande parte das drogas utilizadas no esquema HAART, como abacavir, estavudina, zidovudina, indinavir, ritonavir, efavirenz, entre outras.

A didanosina, isolada ou em diferentes combinações (didanosina/estavudina/indinavir; didanosina/estavudina/nevirapina; didanosina/tenofovir), está fortemente relacionada à PA de origem medicamentosa.^(24-29,47)

Em estudo conduzido por Moore et al.,⁽³⁶⁾ foram analisados 2.613 pacientes em tratamento com 6 diferentes esquemas de NRTI. A incidência de PA foi menor entre aqueles que usavam apenas zidovudina, didanosina ou estavudina, enquanto o grupo em uso de didanosina associada à hidroxiureia, para potencializar sua ação, apresentou risco aumentado, possivelmente por aumentar a disfunção mitocondrial. Por outro lado, o uso concomitante de IP ou NNRTI não elevou o risco para PA.

Gan et al.,⁽³⁷⁾ ao analisarem 73 homens infectados pelo vírus HIV que desenvolveram PA, entre 1989 e 1999, observaram que a etiologia mais frequente (46%)

foi a medicamentosa, sendo a didanosina e a pentamidina as principais responsáveis. Notou-se um pico na incidência de PA na metade da década de 1990, com tendência à queda nos anos seguintes, o que provavelmente representa uma mudança na prática da prescrição da didanosina.

Após a introdução da HAART, Manfredi et al.⁽³⁸⁾ esperavam que as anormalidades pancreáticas relacionadas ao HIV sofressem alterações. Entre 334 pacientes com episódio único de alteração laboratorial das enzimas pancreáticas, não foi estabelecida nenhuma relação entre a duração da administração de análogos nucleosídeos e PA. Porém, alterações prolongadas das enzimas pancreáticas, com ou sem manifestações clínicas, ocorreram em 128 pacientes, sendo atribuídas à administração contínua de didanosina, estavudina, IP, pentamidina, lamivudina, sulfametoxazol-trimetoprima ou terapia antituberculose, abuso do consumo de álcool, infecções oportunistas, doença hepatobiliar crônica e hipertrigliceridemia.

Segundo estudo realizado por Riedel et al.,⁽³⁹⁾ no Johns Hopkins Hospital, entre 1996 e 2006, a incidência de PA que necessitou de hospitalização foi dez vezes maior entre pacientes com HIV do que na população geral. Porém, não houve diferenças significativas entre incidência de PA nas eras pré e pós-HAART, sendo o número ligeiramente menor de hospitalizações na era HAART atribuído ao menor uso de alguns NRTI (didanosina e estavudina) e hidroxiureia. IP ou NNRTI não foram relacionados ao aumento das taxas de PA, bem como com as drogas antirretrovirais mais recentes (atazanavir, ritonavir, tenofovir, abacavir ou efavirenz).⁽³⁹⁾

Já Guo et al.,⁽⁴⁰⁾ após estudarem retrospectivamente 4.972 pacientes com infecção pelo HIV, encontraram 159 casos de PA, dos quais a maioria ocorreu em pacientes que haviam iniciado o tratamento recentemente. Entretanto, esse risco não se alterou nos pacientes com diferentes esquemas de tratamento antirretroviral, incluindo o uso de didanosina.

Em estudo com aproximadamente 3.000 pacientes, a combinação de NRTI selecionados impactou na incidência de PA (0,85/100 pessoas/ano).⁽⁴¹⁾ Apesar das grandes diferenças nos diversos braços do estudo, didanosina/estavudina mostrou-se associada às maiores taxas da doença. Nos protocolos que incluíam IP, combinando nevirapina ou indinavir com nucleosídeos, a incidência de PA foi similar aos grupos que utilizavam exclusivamente nucleosídeos. Nesse contexto, a associação indinavir/didanosina/estavudina foi o esquema que resultou nas maiores taxas de pancreatite por induzir alterações metabólicas e lipídicas a nível celular, além de levar à microlitíase, resultando em pancreatite biliar.

A presença de hidroxiureia não alterou significativamente as taxas de pancreatite, sendo semelhante para os pacientes em uso de didanosina/hidroxiureia e de didanosina apenas. Já a frequência de PA induzida por didanosina pareceu ser dose-dependente e relacionada à sua alta concentração plasmática, principalmente quando administrada junto de tenofovir.⁽⁴¹⁾

O estudo multicêntrico EuroSIDA⁽⁴²⁾ observou pequena incidência de pancreatite entre os pacientes com HIV/AIDS. Apesar de grande parte desses pacientes ter tido contato com NRTI em algum momento antes de desenvolver PA, os pesquisadores não encontraram relação da doença com drogas antirretrovirais específicas ou com a combinação destas.

Outros dois estudos procuraram avaliar segurança e eficácia da administração de didanosina e tenofovir. No primeiro estudo, 309 pacientes tiveram seus antirretrovirais substituídos por didanosina, tenofovir e efavirenz. Após 6 meses, nenhum evento de PA ou neuropatia foi observado.⁽⁴³⁾ No segundo estudo, 185 pacientes foram estudados após prescrição de didanosina (250 ou 400mg), tenofovir e uma terceira droga não especificada. Cinco pacientes do gênero feminino e com baixo peso corporal (47-56kg) evoluíram com PA após uma média de 22 semanas de tratamento.⁽⁴⁴⁾ O estudo conclui ainda que doses menores de didanosina, quando associada ao tenofovir, podem ajudar a manter níveis terapêuticos seguros, sem elevar a morbidade.

Assim como Riedel et al.⁽³⁹⁾ e Reisler et al.⁽⁴¹⁾, Bush e Kosmiski⁽⁴⁵⁾ apontaram que nem IP e nem NNRTI levaram a um aumento real da incidência de PA, apesar dos temores iniciais e dos relatos de hipertrigliceridemia induzida por IP.

Já estudo realizado por Manfredi e Calza⁽⁴⁶⁾ verificaram alta incidência e maior duração de anormalidades pancreáticas nos pacientes com longa duração da administração de IP (mais de 6 meses), paralelamente à existência de hipertrigliceridemia. Em alguns casos, a PA é atribuída ao quadro severo de hipertrigliceridemia;^(19,30,31) em outros, ocorre após reexposição ao medicamento, não havendo elevação de triglicérides⁽⁴⁵⁾.

Chapman⁽³³⁾ relatou o caso de paciente com infecções oportunistas prévias e história de alcoolismo que desenvolveu uma PA induzida por hipertrigliceridemia e que se resolveu após suspensão do uso de tipranavir e ritonavir. Trindade et al.⁽³⁴⁾ descreveram uma portadora do vírus HIV com PA, em uso de abacavir e lamivudina, que raramente provocam injúria pancreática, mas com história de hipertrigliceridemia familiar e uso de estrógenos e sulfametoxazol-trimetoprim, também envolvidos em episódios de PA.

Na tabela 1, observam-se os principais fatores de risco associados à PA em pacientes com HIV/AIDS em tratamento com esquemas antirretrovirais.

Tabela 1. Fatores de risco para pancreatite aguda em pacientes com HIV/AIDS

NRTI	Didanosina
	Estavudina
	Lamivudina
	Tenofovir
	Zalcitabina
	Zidovudina
NNRTI	Efavirenz
	Nevirapina
IP – indução de hipertrigliceridemia	Ritonavir
	Tipranavir
	Indinavir
	Nelfinavir
Lesão direta pelo HIV	
Diagnóstico de AIDS/infecções oportunistas e neoplasias	
Contagem de CD4 < 200 células/mm ³	
Alta carga viral	
Abuso do consumo de álcool	
Uso de drogas ilícitas	
História prévia de pancreatite aguda	
Longa duração da soropositividade	
Idade avançada	
Raça não branca	
Doenças hepatobiliares	
Esteatose hepática e acidose láctica	
Gênero feminino e baixo peso (47-56kg)	
Combinação de antirretroviral com hidroxiureia	
<small>NRTI: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa; NNRTI: inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; IP: inibidores de proteases</small>	

DISCUSSÃO

A infecção pelo HIV adquire caráter de doença crônica se o tratamento for administrado desde o início e utilizado sem interrupção. Mas, ao mesmo tempo em que a terapia antirretroviral é altamente eficaz, também é muito complexa e perigosa, devido aos seus efeitos tóxicos, incluindo a pancreatite medicamentosa. Existe amplo espectro de fatores que podem levar ao acometimento pancreático, desde lesão direta pelo HIV, infecções oportunistas e neoplasias, etilismo e uso de drogas ilícitas e antirretrovirais. Como observado em vários estudos,^(36,38-40) pacientes HIV positivos que evoluem com PA, além da exposição aos medicamentos do esquema HAART, apresentam em comum idade avançada, raça não branca (risco 39 a 54% maior para não brancos em relação aos caucasianos), longa duração da soroposi-

vidade, CD4 < 200 células/mm³, diagnóstico de AIDS, alta carga viral, história prévia de PA, doenças hepatobiliares, profilaxia para infecções oportunistas, abuso de álcool, além de, na maioria das vezes, serem mulheres com índice de massa corporal (IMC) baixo (maior sensibilidade aos efeitos tóxicos). Exatamente por isso, torna-se difícil avaliar os reais efeitos tóxicos do esquema HAART sobre o pâncreas.

Apesar disso, zidovudina, efavirenz e os IP são suspeitos de levar a uma PA secundária à hiperlipidemia. Já os NRTI causam uma série de efeitos colaterais – entre eles mielotoxicidade, acidose láctica, polineuropatia e PA. Didanosina, zalcitabina e estavudina foram reportados como produtores de pancreatite crônica e aguda, tendo risco elevado com dose cumulativa. Didanosina com hidroxiureia, álcool ou pentamidina são fatores de risco adicionais, podendo induzir a uma pancreatite fatal.

Como parte da HAART, os IP levaram a um significativo declínio da morbidade e da mortalidade relacionadas ao HIV.⁽⁴⁸⁾ Entretanto, o tratamento baseado em IP é, geralmente, associado a mudanças na distribuição da gordura corporal e de distúrbios metabólicos, como resistência à insulina e hipertrigliceridemia.^(21,49) Esta última costuma ser grave e de difícil controle, desencadeando eventualmente episódios de PA. Mas é preciso levar em conta que muitos pacientes não têm alternativa ao IP, pois a infecção é resistente a outras classes de antirretrovirais.⁽²¹⁾

Assim, muitas das drogas prescritas nos consultórios rotineiramente são suspeitas de causar PA. Entretanto, a pancreatite medicamentosa é frequentemente ignorada, pois casos leves, com aumentos significativos (mas não críticos) da amilase e da lipase, podem passar despercebidos, além da possível dissociação da época de exposição à droga e do desenvolvimento da PA. Essa condição também pode ser confundida com pancreatite alcoólica ou biliar, não havendo características que possam diferenciá-las. Portanto, o médico deve ter um alto grau de suspeita, principalmente em pacientes que fazem uso de vários medicamentos concomitantemente.

Nesse contexto, torna-se essencial conhecer os efeitos adversos provocados pela HAART, com a finalidade de melhorar a tolerabilidade e a eficácia do tratamento contra o HIV, promovendo o reconhecimento precoce e a reversão desses efeitos potencialmente sérios, e reduzindo o potencial para interações medicamentosas adversas.

Entretanto, ainda são necessárias mais evidências para determinar se a morbidade pancreática está diretamente relacionada às drogas usadas na terapia HAART ou a outras comorbidades.

CONCLUSÃO

Pancreatite medicamentosa desencadeada por drogas antirretrovirais do esquema HAART sempre deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com HIV/AIDS que se apresentam com dor abdominal e elevação das enzimas pancreáticas.

REFERÊNCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2010. UNAIDS/10.11E JC1958E. [cited 2013 Jun 2]. Available from: <http://www.unaids.org/globalreport>
2. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709-16.
3. Brivet F, Coffin B, Bedossa P, Nauveau S, Petitpretz P, Delfraissy JF, et al. Pancreatic lesions in AIDS. *Lancet.* 1987;2(8558):570-1.
4. Bricaire F, Marche C, Zoubi D, Saimont AG, Regnier B. HIV and the pancreas. *Lancet.* 1988;1(8575-6):65-6.
5. Dowell SF, Moore GW, Hutchins GM. The spectrum of pancreatic pathology in patients with AIDS. *Mod Pathol.* 1990;3(1):49-53.
6. Bonacini M. Pancreatic involvement in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13(1):58-64.
7. Chicarino JM, Cuzzi T, Oliveira AV, Gutierrez GM, Cavalcanti RV, Grinsstejn B, et al. Histopathologic findings in necropsy of endocrine glands in patients with AIDS [abstract]. *Int Conf AIDS.* 1992;8(2):B112.
8. Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT. Evolving trends revealed by autopsies of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118(9):884-90.
9. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, Duarte MI. Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. *AIDS.* 2000;14(13):1879-86.
10. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: A case control study of 44 patients. *Am J Med.* 1995; 98(3):243-8.
11. Tanowitz HB, Simon D, Wittner M. Gastrointestinal manifestations: medical management of AIDS patients. *Med Clin North Am.* 1992;76(1):45-62.
12. Wilcox CM, Forsmark CE, Grendell JH, Darragh TM, Cello JP. Cytomegalovirus-associated acute pancreatic disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of two patients. *Gastroenterology.* 1990;99(1):263-7.
13. Ortega GE, Martin HA, Lopez DM, Lellis FP, Ronda Gasulla FA, Gil Egea M, et al. Pancreatic disease in patients with HIV treated with didanosine (ddl). *Rev Esp Enferm Dig.* 1996;88(2):114-7.
14. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, Morse GD. Pancreatitis during intravenous pentamidina therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. *Ann Pharmacother.* 1994;28(9):1025-8.
15. Bouvet E, Casalino E, Prevost MH, Vachon F. Fatal case of 2',3'-dideoxyinosine-associated pancreatitis [Letter]. *Lancet.* 1990;336(8729):1515.
16. Aponte-Cipriani SL, Teplitz C, Yancovitz S. Pancreatitis possibly related to 2',3'-dideoxycytidine [Letter]. *Ann Intern Med.* 1993;119(6):539-40.
17. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(6):708-13.
18. Seidlin M, Lambert JS, Dolin R, Valentine FT. Pancreatitis and pancreatic dysfunction in patients taking dideoxyinosine. *AIDS.* 1992;6(8):831-5.
19. Pelucio MT, Rothenhaus T, Smith M, Ward DJ. Fatal pancreatitis as a complication of therapy for HIV infection. *J Emerg Med.* 1995;13(5):633-7.
20. Cappell MS, Hassan T. Pancreatic disease in AIDS: a review. *J Clin Gastroenterol.* 1993;17(3):254-63.
21. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ.* 2004;170(2):229-38.
22. Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence, severity and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):2044-8.
23. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2008;31(10):823-37.
24. Allaouchiche B, Dufflo F, Cotte L, Mathon L, Chassard D. Acute pancreatitis with severe lactic acidosis in an HIV-infected patient on didanosine therapy. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(1):137-8.
25. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect.* 2002;78(1):58-9.
26. Kirian MA, Higginson RT, Fulco PP. Acute onset of pancreatitis with concomitant use of tenofovir and didanosine. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1660-3.
27. Blanchard JN, Wohfeller M, Canas A, King K, Longeran JT. Pancreatitis with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):e57-62.
28. Callens S, Schacht C, Huyst V, Colebunders R. Pancreatitis in a HIV-infected person on a tenofovir, didanosine and stavudine containing highly active antiretroviral treatment. *J Infect.* 2003;47(2):188-9.
29. Longhurst HJ, Pinching AJ. Drug points: pancreatitis associated with hydroxyurea in combination with didanosine. *BMJ.* 2001;322(7278):81.
30. Mirete G, Masia M, Gutierrez F, Mora A, Escolano C, Maestre E. Acute pancreatitis as a complication of ritonavir therapy in a patient with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17(11):810-1.
31. Perry RC, Cushing HE, Deeg MA, Prince MJ. Ritonavir, triglycerides, and pancreatitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28(1):161-2.
32. Di Martino V, Ezenfis J, Benhamou Y, Bernard B, Opolon P, Bricaire F, et al. Severe acute pancreatitis related to the use of nelfinavir in HIV infection: report of a case with positive rechallenge. *AIDS.* 1999;13(11):1421-3.
33. Chapman SJ, Woolley IJ, Visvanathan K, Korman TM. Acute pancreatitis caused by tipranavir/ritonavir-induced hypertriglyceridaemia. *AIDS.* 2007;21(4):532-3.
34. Trindade AJ, Huysman A, Huprikar SS, Kim MK. A case study and review of pancreatitis in the AIDS population. *Dig Dis Sci.* 2008;53(10):2616-20.
35. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Loots E. Acute pancreatitis: demographics, aetiological factors and outcomes in a regional hospital in South Africa. *S Afr J Surg.* 2008;46(3):83-6.
36. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS.* 2001;15(5):617-20.
37. Gan I, May G, Raboud J, Tilley J, Enns R. Pancreatitis in HIV infection: predictors of severity. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1278-83.
38. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. A case-control study of HIV-associated pancreatic abnormalities during HAART era. Focus on emerging risk factors and specific management. *Eur J Med Res.* 2004;9(12):537-44.
39. Riedel DJ, Gebo KA, Moore RD, Lucas GM. A ten year analysis of the incidence and risk factors for acute pancreatitis requiring hospitalization in an urban HIV clinical cohort. *AIDS Patient Care STDS.* 2008; 22(2):113-21.
40. Guo JJ, Jang R, Louder A, Cluxton RJ. Acute pancreatitis associated with different combination therapies in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy.* 2005;25(8):1044-54.
41. Reisler RB, Murphy RL, Redfield RR, Parker RA. Incidence of pancreatitis in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 adult AIDS clinical trials group studies: lessons learned. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39(2):159-66.
42. Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, Viard JP, Staszewski S, Panos G, et al. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study. *AIDS.* 2008;22(1):47-56.
43. Barrios A, Negredo F, Vilaro-Rodriguez J, Domingo P, Estrada V, Labarga P, et al. Safety and efficacy of a QD simplification regimen. In: Proceedings of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 February 8-11, San Francisco, United States of America: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2004. Poster 566.

44. Martinez F, Milinkovic A, de Lazzari F, Ravasti G, Blanco JL, Larrousse M, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet*. 2004;364(9428): 65-7.
45. Bush ZM, Kosmiski LA. Acute pancreatitis in HIV-infected patients: Are etiologies changing since the introduction of protease inhibitor therapy? *Pancreas*. 2003;27(1):e1-5.
46. Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. *Int J STD AIDS*. 2008;19(2):99-105.
47. Aboulafia DM. Acute pancreatitis: a fatal complication of AIDS therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1997; 25(4):640-5.
48. Palella FJ Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-60.
49. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*. 1999;13(18):2493-505.