



Fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda

Pathophysiology and treatment of acute pancreatitis

Fisiopatología y tratamiento de la pancreatitis aguda

Enrique de Miranda Ferreira¹, Leonardo Dyminski Rojtenberg¹, Hécio Serpa de Figueiredo Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar de forma didática a fisiopatologia e tratamento da Pancreatite Aguda (PA). **Revisão bibliográfica:** A PA é uma doença inflamatória do pâncreas, sendo obstrução secundária a litíase biliar e consumo de álcool predominantes causas da doença. Têm uma prevalência mundial de 34 casos para cada 100.000 indivíduo por ano. A fisiopatologia da PA está ligada a ativação de enzimas pancreáticas dentro do próprio tecido pancreático. O diagnóstico da PA é feito pela presença de dois de possíveis três critérios: dor abdominal, lipase ou amilase aumentadas, ou achados de imagem. A gravidade da PA é dada pela classificação de Atlanta e as principais complicações são necrose e infecção do tecido pancreático. O tratamento da PA é feito por reposição volêmica, analgesia, oxigenoterapia e nutrição do indivíduo. **Considerações finais:** A PA é uma patologia com necessidade de rápido diagnóstico e requer de tratamento o mais precoce possível para evitar o surgimento de complicações para o paciente.

Palavras-chave: Pancreatite aguda, Pancreatite aguda necrosante, Gastroenterologia.

ABSTRACT

Objective: To review in a didactic way the pathophysiology and treatment of Acute Pancreatitis (AP). **Bibliographic review:** AP is an inflammatory disease of the pancreas, being obstruction secondary to biliary lithiasis and alcohol abuse the predominant causes of the disease. They have a worldwide prevalence of 34 cases per 100.000 individual per year. The pathophysiology of AP is linked to activation of pancreatic enzymes inside the own pancreatic tissue. The diagnosis of AP is made by the presence of two of possible three criteria: abdominal pain, increased lipase or amylase, or image findings. The severity of AP is given by the Atlanta classification and its main complications are necrosis and infection of the pancreatic tissue. The treatment of AP is made by fluid resuscitation, analgesia, oxygenotherapy and nutrition of the individual. **Final considerations:** AP is a pathology with a complex pathophysiology. Its rapid diagnosis and early treatment is necessary to avoid complications for the patient.

Keywords: Acute pancreatitis, Acute necrotizing pancreatitis, Gastroenterology.

RESUMEN

Objetivo: Revisar de forma didáctica la fisiopatología y tratamiento de la Pancreatitis Aguda (PA). **Revisión bibliográfica:** La PA es una enfermedad inflamatoria del páncreas, siendo la obstrucción secundaria a litiasis biliar y el consumo de alcohol las causas predominantes de la enfermedad. Tienen una prevalencia mundial

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

de 34 casos por 100.000 persona por año. La fisiopatología de la PA está ligada a la activación de las enzimas pancreáticas dentro del propio tejido pancreático. El diagnóstico de PA se realiza por la presencia de dos de tres criterios posibles: dolor abdominal, aumento de lipasa o amilasa, o hallazgos de imagen. La gravedad de la PA viene dada por la clasificación de Atlanta y las principales complicaciones son la necrosis y la infección del tejido pancreático. La PA se trata con reposición de volumen, analgesia, oxigenoterapia y nutrición del individuo. **Consideraciones finales:** La PA es una patología con una fisiopatología compleja. Su rápido diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible es necesario para evitar complicaciones al paciente.

Palabras clave: Pancreatitis aguda, Pancreatitis aguda necrotizante, Gastroenterología.

INTRODUÇÃO

A Pancreatite Aguda (PA) é uma doença inflamatória do pâncreas caracterizada por forte dor abdominal e elevação de enzimas pancreáticas. A PA pode ter diferentes causas, como obstrução do ducto pancreático secundária a litíase biliar, elevado consumo de álcool, hipertrigliceridemia, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e diversas drogas que podem desencadear os processos patológicos da doença. A PA tem um curso autolimitado na maioria dos pacientes, normalmente sendo resolvida em até uma semana (BOXHOORN L, et al., 2020; LEE PJ e PAPACHRISTOU GI, 2019; YANG AL e MCNABB-BALTAR J, 2020).

A PA tem uma incidência global de 34 em 100.000 pessoas por ano, e é a doença gastrointestinal mais comum de causar internação hospitalar nos países desenvolvidos. Ocorre sem diferença entre homens e mulheres, afetando com maior incidência a população da América do Norte e a região do Pacífico Oeste (PETROV MS e YADAV D, 2019).

A fisiopatologia da PA envolve a autodigestão do pâncreas pelas suas próprias enzimas, podendo ter diferentes etiologias, como causas mecânicas, genéticas ou ambientais. O processo se inicia pela ativação de tripsinogênio em tripsina dentro do pâncreas, que leva ao recrutamento de macrófagos, neutrófilos e ativação de outras enzimas digestivas que levam a destruição do tecido pancreático. O processo cessa espontaneamente na maioria dos pacientes por regulação do próprio organismo, mas alguns indivíduos podem evoluir para casos mais graves, como necrose ou infecção do tecido pancreático (WALLER A, et al., 2018).

O tratamento da PA consiste em reposição volêmica, analgesia, oxigenoterapia e nutrição do indivíduo. A reposição volêmica é feita preferencialmente pelo uso de ringer com lactato, para prevenir hipovolemia e hipoperfusão tecidual. A analgesia é feita pela combinação de medicamentos opióides e/ou não-opióides, administrados por via intravenosa para diminuir a dor.

A oxigenoterapia é feita em indivíduos com alto risco de insuficiência respiratória hipercápnica, como portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou obesos. A nutrição deve ser preferencialmente oral, e deve ser estimulada desde os primeiros dias de internação, para reduzir a possibilidade de translocação bacteriana no trato gastrointestinal e diminuir o risco de evoluir para necrose ou infecção do pâncreas (GLIEM N, et al., 2021; JAMES TW e CROCKETT SD, 2018; SZATMARY P, et al., 2022).

Portanto, diante do exposto, esse artigo visou discutir a fisiopatologia e as abordagens terapêuticas, com base em uma revisão do meio científico, que garantam a correta conduta diante dos quadros de PA.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia

A PA é uma patologia de origem relacionada a diversos fatores, sendo eles mecânicos, genéticos ou ambientais, mas as principais causas seguem sendo obstrução do ducto pancreático por litíase biliar e elevado consumo de álcool. Apesar disso, existem diversos estudos que elucidam a epidemiologia dessa

doença pelo mundo, apesar da falta de estudos de qualidade em determinadas regiões, como América do Sul e África (BOXHOORN L, et al., 2020; PETROV MS e YADAV D, 2019). Um estudo feito utilizando apenas dados de estudos de coorte de alta qualidade relatou que a incidência de pancreatite aguda na população mundial é de 34 casos para cada 100.000 indivíduos, afetando predominantemente a partir da meia-idade, sem diferença da incidência entre homens e mulheres. No entanto, a etiologia pode variar entre os sexos, sendo que mulheres estão suscetíveis à PA por conta de maior incidência de litíase biliar, enquanto homens estão mais suscetíveis por conta do elevado consumo de álcool (PETROV MS e YADAV D, 2019; BOUGARD M, et al., 2019).

Estudos mostraram que as causas de morte na PA são oriundas principalmente das complicações da doença. A necrose pancreática é a complicação mais prevalente, ocorrendo em 20% dos pacientes, podendo evoluir para uma infecção do tecido necrosado, ocorrendo entre 30% e 70% dos casos descritos anteriormente. A taxa de mortalidade nos casos de PA é entre 15% e 20%, e nos casos de infecção do tecido necrosado a taxa de mortalidade chega a atingir 30% dos pacientes (HECKLER M, et al., 2021).

Fisiopatologia

As enzimas pancreáticas normalmente ficam armazenadas em grânulos nas células acinares pancreáticas de forma inativa. O tripsinogênio é a primeira enzima ativada no processo da PA, sendo convertida em tripsina ao entrar em contato com enterocinases do epitélio intestinal, para que então a tripsina ative diversas outras enzimas pancreáticas. Quando o tripsinogênio é convertido em tripsina ainda dentro do tecido pancreático, inicia o processo de autodigestão do órgão, juntamente com a ação de outras enzimas, levando a morte celular e desencadeando um processo inflamatório local. Quando a inflamação se torna sistêmica por conta de uma resposta inflamatória exacerbada, chamada de tempestade de citocinas, a doença que inicialmente poderia ser considerada benigna e autolimitada se torna uma possível causa de morte do paciente (HIROTA M, et al., 2020).

O mecanismo de PA por litíase biliar consiste na migração de um cálculo de bile para o ducto pancreático principal, gerando um aumento na pressão intracanalicular, com eliminação defeituosa das enzimas digestivas e refluxo das mesmas (BOUGARD M, et al., 2019).

O mecanismo de PA por abuso de álcool ainda não é bem elucidado, mas ocorre frequentemente em pacientes com alto consumo de álcool, sendo maior do que 50 g por dia por mais de cinco anos. Acredita-se que o etanol sensibiliza as células pancreáticas à colecistocinina, causando um aumento na produção de tripsina pelo pâncreas e tornando-o mais suscetível ao processo de autodigestão (WALLER A, et al., 2018).

As complicações como necrose e infecção do tecido pancreático causam uma liberação de mais moléculas inflamatórias, como padrões moleculares associados a danos (DAMPs), interferon-beta e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), que levam a exacerbção da inflamação local, podendo se tornar sistêmica, causando a falência de órgãos ou síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sendo esses eventos as principais causas de morte na PA (HABTEZION A, et al., 2019).

Fica claro, portanto, o empenho necessário na identificação da PA e suas complicações, para adotar medidas terapêuticas o mais precoce possível, a fim de se evitar a morte do indivíduo (LEE PJ e PAPACHRISTOU GI, 2019).

Diagnóstico

Os sinais e sintomas mais característicos da PA são dor abdominal difusa ou em região epigástrica (80-95%), náuseas e vômitos (40-80%), distensão abdominal, febre, falta de ar, irritabilidade, e alteração da consciência, com pirexia, baixa saturação de oxigênio, taquipneia, taquicardia, hipotensão, defesa abdominal, aperistaltismo e/ou oligúria. A coleta do histórico médico do paciente deve incluir investigação sobre as possíveis etiologias, como litíase biliar, alcoolismo, hiperlipidemia ou drogas que possam desencadear a doença (SZATMARY P, et al., 2022).

É importante notar que os sintomas característicos da PA tendem a ser inespecíficos, podendo ser confundidos com diversas outras patologias, principalmente devido ao fato de a dor abdominal aguda difusa ser uma queixa presente em 5 a 10% dos pacientes de pronto-atendimento. A dor abdominal não localizada pode ter diagnóstico diferencial com apendicite, diverticulite, abdome agudo obstrutivo, colelitíase não complicada, entre diversas outras patologias (SANTOS TL, et al. 2020), o que reforça a necessidade de exames complementares para que não submeta o paciente a tratamentos ou cirurgias desnecessárias.

O diagnóstico da PA é feito pela presença de pelo menos dois de possíveis três critérios: (1) dor abdominal em quadrante superior, (2) amilase ou lipase pelo menos três vezes acima do limite superior normal, e/ou (3) achados de imagem compatíveis com pancreatite aguda. O examinador deve ter cuidado na investigação dos dois primeiros critérios isolados, uma vez que eles podem não identificar cerca de um quarto dos indivíduos com pancreatite aguda, e diagnosticar de forma errada um décimo dos pacientes (BOXHOORN L, et al., 2020; SZATMARY P, et al., 2022).

Em adultos, o exame de imagem para investigação e diagnóstico da PA é feito por tomografia computadorizada (TC) com contraste ou ressonância magnética (RM). Em crianças, além da TC ou RM, alguns casos podem ser investigados pelo exame de ultrassonografia abdominal. Os achados podem incluir aumento e edema do pâncreas, densificação da gordura pancreática ou peripancreática e presença de coleções de líquidos (ROWE SP, et al., 2020; SZATMARY P, et al., 2022). A radiografia abdominal não permite identificação da PA, nem de suas possíveis complicações, o que torna o método sem valor clínico na avaliação desta patologia (SANTOS TL, et al. 2020).

Quanto à gravidade da PA ao diagnóstico, o escore de Atlanta revisado em 1992, é utilizado para estratificar em leve, moderada grave ou grave. É considerada leve quando não há disfunção orgânica ou complicações, com curso autolimitado. É considerada moderada grave quando há alguma disfunção orgânica ou complicação transitória, sendo resolvida em até 48 horas. É considerada grave quando há disfunção orgânica ou complicação persistente, que dura mais de 48 horas (COLVIN SD, et al., 2020).

Se durante a investigação ou acompanhamento da PA for identificado um cisto ou pseudocisto após a realização de exames de imagem, é necessário realizar uma biópsia parcial ou total da região lesada e enviar uma amostra ao estudo histopatológico, para avaliar o risco de malignidade. Os cistos podem estar presentes antes mesmo do surgimento do quadro de PA, sendo assintomáticos em cerca de 40% a 75% dos casos, mas devido ao seu risco de malignidade precisam ser submetidos a uma análise histopatológica, e se necessário, associar a investigação e tratamento de neoplasia à investigação e tratamento da PA. Apesar da baixa incidência, os pseudocistos têm maior relação com os quadros de pancreatite aguda do que os cistos, com uma maior chance de remissão espontânea da lesão, mas ainda com risco de rotura, infecção, sangramento ou obstrução biliar (NUNES GM, et al., 2020).

A necrose do tecido pancreático pode ser apenas pancreática (5%), apenas peripancreática (20%) ou envolver ambos (75%). A necrose pancreática é percebida à TC com contraste por uma ou várias áreas de hipodensidade parenquimatosa, enquanto na necrose peripancreática o pâncreas se recupera, mas o tecido ao redor apresenta os sinais de necrose (MORALES CMO, et al., 2019).

Tratamento

A partir do diagnóstico da PA em um paciente, o objetivo no geral é prevenir a hipovolemia e a hipotensão que pode ocorrer secundária a resposta inflamatória sistêmica. O tratamento da PA é feito por reposição volêmica, analgesia, oxigenoterapia e nutrição do indivíduo. Em caso de PA por litíase biliar, a CPRE pode ser indicada para retirada do cálculo e tratar a causa da doença (GLIEM N, et al., 2021). Pacientes classificados como graves podem necessitar de ventilação mecânica, inotrópicos, hemodiálise e/ou sedação, dependendo dos órgãos que sofrerem complicações (SZATMARY P, et al., 2022).

Na presença de pseudocistos ou cistos, o paciente deverá realizar uma biópsia para avaliação histopatológica, sendo que lesões neoplásicas benignas assintomáticas não têm necessidade de abordagem, enquanto lesões malignas necessitam de ressecção cirúrgica com margem de segurança da região

acometida. Lesões neoplásicas benignas com complicações, como infecção, ruptura, sangramento ou obstrução biliar também necessitam de tratamento, podendo ser drenagem cirúrgica, percutânea ou endoscópica (NUNES GM, et al., 2020; SZATMARY P, et al., 2022). Estudos clínicos randomizados demonstraram que a antibioticoterapia profilática não exibe vantagem no manejo da PA, sendo recomendado seu uso apenas após a instalação da infecção, sendo que o mais comum é a infecção por bactéria Gram-negativas, o que recomenda o uso de piperaciclina-tazobactam, tigeciclina ou cefalosporina de terceira geração associada com metronidazol, a depender da disponibilidade de medicamentos de cada hospital e resposta da cultura bacteriana coletada (SZATMARY P, et al., 2022). Caso o exame de TC com contraste identifique a presença de necrose do tecido pancreático, a indicação é de que se realize ressecção cirúrgica da área lesada, mas que essa abordagem ocorra o mais tardiamente possível enquanto o paciente se mantiver estável, visto que após algumas semanas o metabolismo tende a isolar a região necrosada, facilitando a abordagem cirúrgica e diminuindo o risco de mais complicações (BOUGARD M, et al., 2019; SZATMARY P, et al., 2022).

Reposição de fluidos

A administração intravenosa de fluidos é considerada fundamental nas primeiras 24 horas, corrigindo hipoperfusão tecidual e a perda de volume no terceiro espaço, que são prejudicados devido à resposta inflamatória provocada pela PA. O fluido de escolha é o ringer com lactato, que quando iniciado nas primeiras 24 horas do início da doença diminui significativamente a chance de evoluir para SIRS, sendo administrado a 5-10 ml/kg/h da solução, mantendo a frequência cardíaca <120 batimentos por minuto, pressão arterial média entre 65-85 mmHg, volume urinário >0,5 ml/kg/h e hematócrito entre 35-44% (JAMES TW e CROCKETT SD, 2018; SZATMARY P, et al., 2022).

Analgesia

Aproximadamente todos os pacientes com PA apresentam dor abdominal, justificando analgesia imediata e sendo uma das prioridades no tratamento inicial da doença. Existem diferentes opções farmacológicas para o alívio da dor, sendo os analgésicos opióides os mais frequentemente utilizados. A administração do medicamento é feita por via intravenosa, tendo como opções fentanil, morfina ou hidromorfona. Como a dor é resultante de uma reação inflamatória do parênquima pancreático, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), como paracetamol por via intravenosa, pode ser uma opção na ausência de complicações da PA. Caso esses medicamentos não proporcionem um alívio adequado da dor, pode ser considerado o uso de analgesia epidural torácica (CAI W, et al., 2021; GLIEM N, et al., 2021; WALLER A, et al., 2018).

Oxigenoterapia

Para a maioria dos pacientes, a saturação de oxigênio (SpO₂) entre 94-98% é considerada apropriada, enquanto pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica, como DPOC ou obesidade mórbida, podem ser mantidos com uma saturação de oxigênio de 88-92%. Nesses casos a administração do oxigênio pode ser feita por cânula nasal ou máscara simples, e caso a SpO₂ inicial seja <85%, deve ser feito uso de máscara não-reinalante com um fluxo de 15 litros/minuto até a estabilização do paciente. A oxigenoterapia não deve ser interrompida para coleta de oximetria, e em caso de piora do paciente deve ser coletada gasometria arterial (SZATMARY P, et al., 2022).

Nutrição

A nutrição do paciente é considerada de grande importância visando proteger a barreira mucosa intestinal, inibir a translocação bacteriana e diminuir a chance de desenvolver SIRS, afastando a teoria que a nutrição precoce estimularia a secreção de enzimas pelo pâncreas exócrino, piorando a condição do paciente. A nutrição oral deve ser iniciada assim que o paciente tolerar, de preferência dentro de 24 horas de admissão nos casos de PA leve, e entre 24 e 72 horas nos casos de PA moderada grave ou grave. Pacientes que não tolerarem a nutrição oral podem fazer uso de sonda nasogástrica ou nasoenteral, sendo que a sonda nasogástrica apesar de ter uma colocação mais fácil, é contraindicada no caso de gastroparesia ou risco de aspiração dos alimentos. A nutrição parenteral não é indicada no caso de PA devido ao alto risco associado

de complicações, necessidade de cirurgia e mortalidade (BOXHOORN L, et al., 2020, MANDALIA A, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das informações relatadas acima, é de extrema importância o diagnóstico precoce da PA, para evitar o surgimento de complicações. Além disso, cabe ao médico saber diagnosticar de forma correta essa patologia, se atentando aos sinais clínicos e utilizando de forma correta os exames complementares. Por fim, deve-se ter o conhecimento da ampla gama de tratamentos, sendo farmacológicos e não farmacológicos, com intuito de garantir uma conduta de alívio e que garanta uma boa qualidade de vida ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. BOUGARD M, et al. Management of biliary acute pancreatitis. *Journal of visceral surgery*, 2019; 156(2): 113-125.
2. BOXHOORN L, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*, 2020; 396(10252): 726-734.
3. CAI W, et al. Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Frontiers in medicine*, 2021; 8.
4. COLVIN SD, et al. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdominal radiology (New York)*, 2020; 45(5): 1222-1231.
5. GLIEM N, et al. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion*, 2021; 102(4): 503-507.
6. HABTEZION A, et al. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*, 2019; 156(7): 1941-1950.
7. HECKLER M, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbeck's archives of surgery*, 2021; 406(3): 521-535.
8. HIROTA M, et al. Roles of Autophagy and Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor in Trypsinogen Activation in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 2020; 49(4): 493-497.
9. JAMES TW e CROCKETT SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Current opinion in gastroenterology*, 2018; 34(5): 330-335.
10. LEE PJ e PAPACHRISTOU GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019; 16(8): 479-496.
11. MANDALIA A, et al. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Research*, 2018; 7.
12. MORALES CMO, et al. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia*, 2019; 61(6): 453-466.
13. NUNES GM, et al. Manejo das lesões císticas pancreáticas: Uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 12: e3180.
14. PETROV MS e YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019; 16(3): 175-184.
15. ROWE SP, et al. Initial experience with 3D CT cinematic rendering of acute pancreatitis and associated complications. *Abdominal radiology (New York)*, 2020; 45(5): 1290-1298.
16. SANTOS TL, et al. Achados clínicos em pacientes com dor abdominal aguda submetidos a tomografia computadorizada em um serviço de urgência. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2020; 8: e3069.
17. SZATMARY P, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*, 2022; 82(12): 1251-1276.
18. WALLER A, et al. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *The Journal of emergency medicine*, 2018; 55(6): 769-779.
19. YANG AL e MCNABB-BALTAR J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2020; 20(5): 795-800.