

PANCREATITE AGUDA: UMA REVISÃO

Acute pancreatitis: a review

Lucas C. A. Coelho¹; Carlos P. Nunes²

Descritores: Pancreatite, Pancreatite alcoólica, Pancreatite aguda necrotizante.

Keywords: Pancreatitis, Alcoholic pancreatitis, Acute necrotizing pancreatitis.

RESUMO

Introdução: a pancreatite aguda é a inflamação do pâncreas; ela pode ser associada a uma resposta inflamatória sistêmica. No Brasil foram 32.659 internações hospitalares e quase 26 milhões de reais gastos durante o ano de 2017. A doença se apresenta como uma forte e constante dor abdominal, de início súbito, na maioria das vezes associada a vômitos. Cabe ao médico realizar o diagnóstico e iniciar as medidas terapêuticas (ressuscitação hídrica, nutrição adequada, manejo das complicações e cuidados posteriores). **Objetivos:** este artigo visa a realização de uma atualização sobre o manejo terapêutico da pancreatite aguda, abordando também a epidemiologia, fisiopatologia e quadro clínico. **Métodos:** as pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE, Scielo, DATASUS e Cochrane Library. O descritor usado foi “acute pancreatitis”. **Discussão:** a obstrução dos ductos pancreáticos inicia reações intracelulares que acabam levando à autodigestão do órgão. O processo de inflamação pode se estender além do órgão, afetando outros órgãos e sistemas. Embora possa ser assintomática, os pacientes com pancreatite aguda tipicamente apresentam uma dor súbita no quadrante superior esquerdo, região periumbilical e/ou epigástrico. O diagnóstico é feito baseado nas recomendações do Consenso Internacional para as Pancreatites Agudas - Atlanta 2012, bem como a classificação de sua gravidade. A ressuscitação hídrica precoce, a nutrição, e o manejo das complicações locais são essenciais. **Conclusão:** a terapêutica fundamental envolve a hidratação precoce e alimentação oral ou enteral (nasogástrica ou nasojejunal) nas primeiras 48 horas, bem como o manejo de suas complicações.

ABSTRACT

Background: Acute pancreatitis is an inflammation of the pancreas; it may be associated with a systemic inflammatory response. In Brazil, there were 32,659 hospital admissions and almost 26

¹ Estudante de medicina do UNIFESO.

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

million reais during 2017. The disease presents itself as strong and constant in the abdominal period, at the beginning of the exercise, most often associated with vomiting. The diagnosis of the diagnosis and diagnosis for clinical therapies (fluid resuscitation, adequate pregnancy, management of complications and healthcare later). **Objectives:** this article aims to perform an update on the therapeutic management of acute pancreatitis, also addressing the epidemiology, pathophysiology and clinical picture. **Methods:** Electronic searches were carried out in the MEDLINE, Scielo, DATASUS and Cochrane Library databases. The descriptor used was "acute pancreatitis". **Discussion:** The obstruction of the pancreatic ducts initiates intracellular reactions that end up leading to the autodigestion of the organ. The process of inflammation can extend beyond the organ, affecting other organs and systems. Although it may be asymptomatic, patients with acute pancreatitis typically present with sudden pain in the upper left quadrant, periumbilical and / or epigastrium region. The diagnosis is made based on the recommendations of the International Consensus on Acute Pancreatitis - Atlanta 2012, as well as the classification of its severity. Early water resuscitation, nutrition, and management of local complications are essential. **Conclusion:** the fundamental therapy involves early hydration and oral or enteral feeding (nasogastric or nasojejunal) in the first 48 hours, as well as the management of its complications.

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda é a inflamação do pâncreas;¹⁻³ ela pode ser associada a uma resposta inflamatória sistêmica que poderá acometer o funcionamento de sistemas extra-pancreáticos, tendo caráter autolimitado com cura espontânea ou até mesmo evoluir para necrose local.³ A incidência anual nos EUA chega a 45 casos a cada 100.000 pessoas.⁴ Além disso, é a segunda causa mais comum de hospitalizações e a 5ª causa de morte hospitalar.⁴ No Brasil foram 32.659 internações hospitalares, 1.694 óbitos e quase 26 milhões de reais gastos com pancreatite aguda e outras afecções do pâncreas durante o ano de 2017.⁵

Cálculos biliares e álcool são os principais fatores de risco.^{2-4,6} Sexo masculino, baixo nível socioeconômico e idade avançada também estão associados com alta incidência da doença.⁷ Causas conhecidas são tabagismo, alterações genéticas, drogas (por exemplo: valproato, esteróides, azatioprina, carbamazepina, furosemida, hidroclorotiazida, metildopa, sinvastatina), diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hipertrigliceridemia, pâncreas divisum e pós colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).^{1,3,4}

A doença se apresenta como uma forte e constante dor abdominal, de início súbito, na maioria das vezes associada a vômitos, o que faz o paciente se dirigir ao serviço de emergência,

cabendo ao médico realizar o diagnóstico (clínico, por métodos de imagem e exames laboratoriais) e iniciar as medidas terapêuticas (ressuscitação hídrica, nutrição adequada, manejo das complicações e cuidados posteriores).^{3, 4}

OBJETIVOS

Este artigo visa a realização de uma atualização sobre o manejo terapêutico da pancreatite aguda, abordando também a epidemiologia, fisiopatologia e quadro clínico.

MÉTODOS

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE, Scielo (Scientific Electronic Library Online), DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) e Cochrane Library. O descritor usado foi “acute pancreatitis” e os artigos selecionados foram publicados nos últimos 5 anos. Na base de dados da Cochrane Library foram encontradas 28 revisões sistemáticas e selecionada apenas 1. No Scielo foram encontrados 166 artigos, 2 foram selecionados. No MEDLINE 5.521, sendo 16 selecionados. Os idiomas escolhidos foram inglês, espanhol e português.

DISCUSSÃO

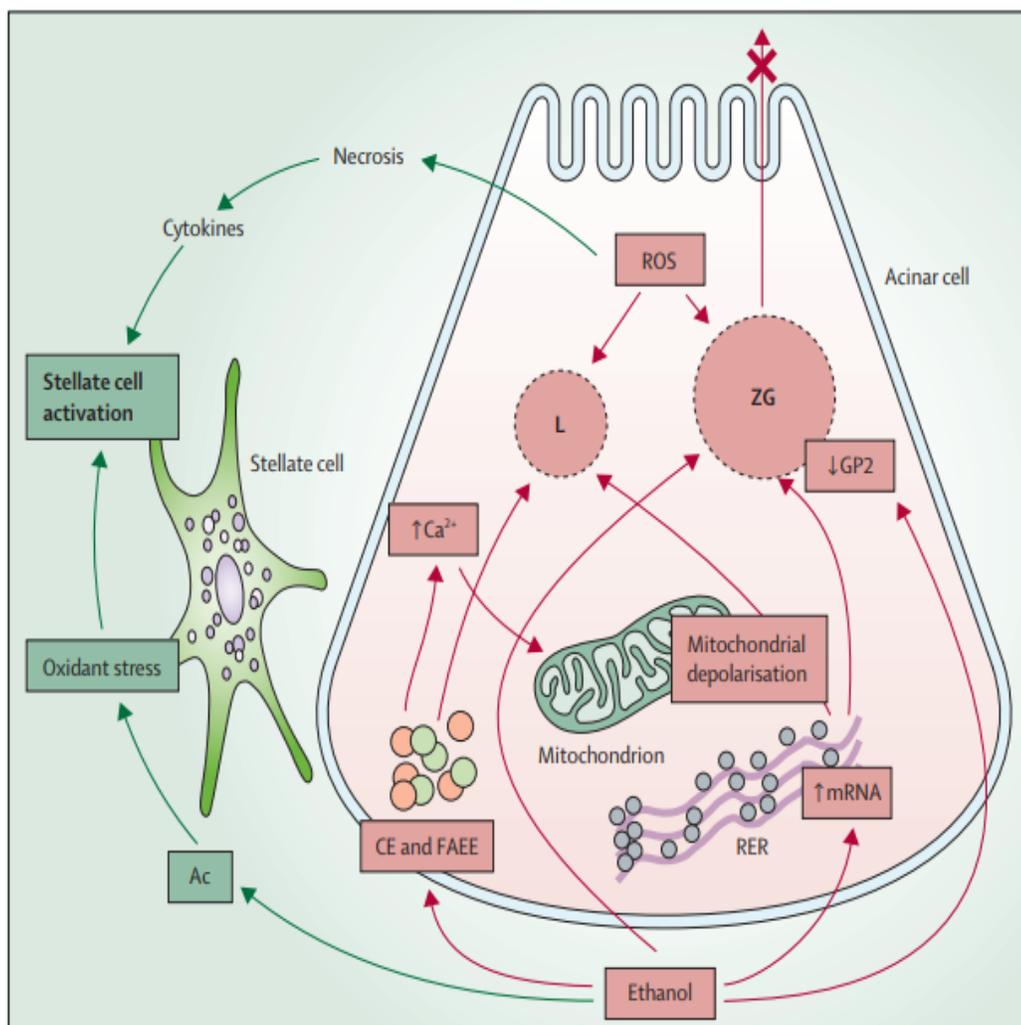
A secreção pancreática é bloqueada quando há uma obstrução dos ductos (p. ex.: cálculo biliar) e, desta forma, há inibição da exocitose apical de grânulos de zimogênio das células acinares.⁴ Conseqüentemente, esses grânulos se aderem aos lisossomos intracelulares, que possuem a enzima catepsina B, que é capaz de ativar a conversão de tripsinogênio em tripsina que, assim, leva a ativação das demais enzimas digestivas dentro das próprias células acinares, causando um processo de autodigestão.⁴ Além disso, o bloqueio da exocitose apical pode causar uma exocitose basolateral dos zimogênios - para o espaço intersticial, levando conseqüentemente à lesão de membranas celulares e ativação do processo de inflamação do órgão.⁴

O processo de inflamação pode se estender além do órgão, afetando outros sistemas, sendo a causa de doença grave com falência múltipla de órgãos e sepse.^{4, 8} A ativação de enzimas digestivas acaba ativando macrófagos e outras células inflamatórias circulantes, que estimulam a produção de citocinas - como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e interleucinas.^{4, 8}

O álcool sabidamente exerce efeitos tóxicos diretos no pâncreas, porém outros fatores parecem ser necessários para que ocorra a pancreatite.⁴ Seu efeito estimulando a contração do

esfíncter de Odi parece incerto, uma vez que ele pode tanto estimular a contração quanto o relaxamento.⁴ Devido às mudanças na litostatina e glicoproteína 2 (duas enzimas não digestivas componentes das secreções pancreáticas com propriedades agregantes) o álcool pode causar precipitação de secreções pancreáticas e formação de plugs de proteína dentro dos ductos, formando cálculos, ulceração do epitélio ductal, cicatrização (aumentando a obstrução) e, eventualmente, atrofia acinar e fibrose.⁴ Além disso, ele também aumenta o conteúdo enzimático digestivo e lisossômico dentro das células acinares e desestabiliza as organelas que os contêm, facilitando a ativação intracelular dessas enzimas.⁴

Figura 01: efeitos do álcool sobre as células acinares e estreladas do pâncreas.



Células acinares pancreáticas metabolizam o álcool através das vias oxidativa e não-oxidativa, e exibem mudanças que predisõem as células à lesão autodigestiva, necroinflamação e morte celular. Ca^{+2} = cálcio. Ac = acetaldeído. CE = ésteres de colesterol. FAEE = ésteres etílicos de ácidos graxos. GP2 = glicoproteína 2. L = lisossomos. RER = retículo endoplasmático rugoso. ROS = espécies reativas de oxigênio. ZG = grânulos de zimogênio. Fonte: Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet. 2015 Jul 4. 386(9988). 85-96. ⁴

Níveis elevados de triglicérides são relacionados com o risco de pancreatite aguda e

pancreatite aguda recorrente.⁹ O risco de pacientes com níveis >1000 mg/dl (hipertrigliceridemia grave) é o mesmo ou um pouco maior do que o de etilistas pesados (*heavy drinkers*).⁹ Portadores de hipertrigliceridemia secundária - diabetes mellitus mal controlado, etilistas, uso crônico de corticosteróides, hipotireoidismo, níveis elevados de estrogênios (gravidez e métodos de contracepção) também estão sobre risco de pancreatite aguda.¹⁰ O mecanismo exato permanece incerto, entretanto, acredita-se que o excesso de triglicerídeos são hidrolisados pela lipase pancreática formando ácidos graxos livres (AGL) e, à medida que a capacidade de ligação à albumina é esgotada, os AGL formam estruturas micelares que acabam atacando endotélio vascular e plaquetas, além das próprias células acinares.¹¹ A obesidade também apresenta importante papel, principalmente por se caracterizar por um estado pró-inflamatório.¹²

Embora possa ser assintomática, os pacientes com pancreatite aguda tipicamente apresentam uma dor súbita no quadrante superior esquerdo, região periumbilical e/ou epigástrico que pode se irradiar por todo o abdome, toráx ou região medial dorsal.³ Inicialmente a dor piora depois de comer ou beber, especialmente alimentos mais gordurosos, mas com a evolução da doença, passa a ser constante.³ Podem ainda apresentar indigestão, plenitude abdominal, fezes em cor de argila, diminuição do débito urinário, soluços, febre e síncope.³

O diagnóstico é feito baseado nas recomendações do Consenso Internacional para as Pancreatites Agudas - Atlanta 2012.^{4, 13} Dois dos três critérios são necessários: (1) dor abdominal que seja consistente com pancreatite; (2) Lipase ou amilase séricas no mínimo 3 vezes acima do limite superior da normalidade; (3) Imaginologia: achados de pancreatite aguda na tomografia computadorizada (TC) com contraste, ressonância nuclear magnética (RNM) ou ultrassonografia (USG) abdominal.^{4, 13} O diagnóstico por imagem se torna fundamental em casos onde as enzimas se encontram ligeiramente aumentadas, ou seja, menores que 3 vezes o limite superior da normalidade e, inclusive, mesmo com aumentos menos significativos, a doença ainda pode ser grave/fatal.^{4, 13}

A USG abdominal deve ser realizada em todos os pacientes com quadro clínico típico, níveis séricos enzimáticos diagnósticos e que ainda tenham causa desconhecida - a USG possibilita que sejam visualizados cálculos biliares, além de presença de gás e coleção de fluidos.^{3, 13} A tomografia computadorizada com contraste permite, além do diagnóstico, que sejam determinados a extensão e a severidade do quadro, porém, não é indicada nos casos brandos.^{3, 4, 13} As apresentações clínicas de maior gravidade, sinais de deterioração rápida, síndrome da resposta inflamatória sistêmica ou pacientes com causa indeterminada são casos que se beneficiam de tomografia computadorizada com contraste.^{3, 4, 13} A RNM fica guardada para os

casos onde há contraindicações à TC ou são necessários vários exames de acompanhamento.¹³

Outros exames também devem ser realizados na admissão: hemograma, eletrólitos, uréia, creatinina, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina, glicemia, status da coagulação, albumina total, gasometria arterial (se SatO₂ < 95% ou taquipneia), eletrocardiograma (ECG) e rotina para abdome agudo à radiografia.⁴ O tórax pode mostrar infiltrados pulmonares ou derrame pleural, que são sinais de doença grave.⁴ No abdome podem ser encontrados alça sentinela ou sinal do cut-off (ausência de ar na flexura colônica esquerda).⁴

A classificação de Atlanta 2012 é o padrão para critérios de gravidade e pode ser dividida em leve, moderadamente grave e grave.^{1-4, 6, 13} Na leve não há falência de órgãos, complicações sistêmicas ou locais.^{1-4, 6, 13} A moderadamente grave caracteriza-se por uma ou mais falências transitórias de órgão (menor que 48 horas; cardiovascular, pulmonar ou renal), complicações sistêmicas (exacerbações de doenças prévias) ou locais (pancreatite intersticial, que podem ser coleções fluidas peripancreáticas e pseudocistos, ou pancreatite necrotizante).^{1-4, 6, 13} A forma grave é caracterizada pela falência orgânica única ou sistêmica persistente (maior que 48 horas).^{1-4, 6, 13}

No manejo terapêutico da pancreatite aguda a ressuscitação hídrica precoce diminui a incidência de resposta inflamatória sistêmica.^{4, 14-16} Estudos comparam basicamente duas soluções a serem infundidas: os cristalóides e os colóides, sendo que o ringer lactato foi o que apresentou melhores resultados na prevenção de complicações sistêmicas.^{4, 14-16} Vários artigos fazem a comparação com relação às quantidades a serem infundidas e aqui será usada a recomendação da *Italian Association for the Study of the Pancreas*: 2ml/kg/h nas primeiras 24 horas, com um bolus inicial de 20ml/kg em 30-45 minutos.¹⁴ Além disso, o mesmo *guideline* recomenda que sejam monitorados os parâmetros de ressuscitação hídrica a cada 8-12 horas, que devem ser: débito urinário > 0,5 - 1 ml/kg/h; PAM > 65 mmHg; Fc < 120 bpm; uréia sérica < 20 mg/dl; hematócrito entre 35 - 44 % e, se necessário, pressão venosa central entre 8 - 12 mmHg.¹⁴

Para o controle da dor, diferentes analgésicos podem ser utilizados sem que haja maior eficácia em algum tipo específico.⁴ Existe a possibilidade teórica do que o uso de morfina causaria maior risco de novo episódio de pancreatite devido à contração do esfíncter de Odi, porém ainda segue sem comprovação científica.³ Deve ser considerado também o uso de cateter epidural para analgesia.¹⁷

A alimentação oral pode ser iniciada se não há náuseas, vômitos e dor abdominal,

principalmente nos casos de pancreatite leve.^{4, 18, 19} Nos demais casos, a nutrição enteral, se iniciada com menos de 48 horas, se mostrou superior à parenteral por diminuir a mortalidade, o risco de complicações infecciosas e falência de órgãos.^{4, 18-20} Não foram encontradas diferenças entre a alimentação nasogástrica e nasojejunal.^{4, 18-20} Em pacientes com nutrição parenteral, o uso de glutamina reduziu a mortalidade e o número de complicações infecciosas.^{4, 19, 20} A glutamina induz a expressão de heme-oxigenase-1, que mantém a hemostasia imunológica e, por isso, é a principal enzima citoprotetora de enterócitos, reduzindo eventos como translocação bacteriana.²⁰

Coleções fluidas agudas podem ocorrer nos primeiros dias de instalação da doença.⁴ Elas permanecem estéreis na maioria das vezes e se resolvem espontaneamente.⁴ Caso não se resolvam espontaneamente, poderá evoluir para um pseudocisto, que nada mais é do que uma coleção fluida (raramente com conteúdo sólido ou necrótico) bem delimitada por uma parede inflamatória, que geralmente ocorre depois de 4 semanas do início da doença.^{3,4} Os pseudocistos sintomáticos podem ser descomprimidos por cistogastrotomia endoscópica.⁴

Necrose do tecido pancreático também pode ocorrer e o mais comum é que esse tecido fique bem delimitado por uma inflamação, o que se chama de necrose delimitada (do inglês: *walled-off necrosis*).^{2-4, 14, 17} A evolução da necrose varia, podendo permanecer estéril, se tornar infectada e até desaparecer espontaneamente.⁴ Deve se desconfiar de pancreatite necrotizante se os sinais de inflamação sistêmica persistirem por mais de 7 dias.³ Na suspeita, deve-se evitar a abordagem direta nas primeiras 2 semanas de doença, devido à alta mortalidade, porém, caso a infecção seja confirmada, deverá ser abordada precocemente.^{2-4, 14, 17}

CONCLUSÃO

Do ponto de vista fisiopatológico, a obstrução dos ductos pancreáticos que leva à autodigestão do órgão é o mecanismo mais estudado e conhecido na doença, porém novas hipóteses e descobertas demonstram a participação de outras vias no processo, principalmente quando o abuso de álcool e hipertrigliceridemia estão envolvidos.

O quadro clínico varia, desde raros casos assintomáticos até os mais típicos. O diagnóstico recomendado segue o Consenso de Atlanta 2012 (revisado), que utiliza critérios clínicos associados a exames complementares (dosagem sérica de lipase e amilase, além de imaginologia). Outros exames na admissão também são importantes para uma abordagem local e sistêmica da doença.

A terapêutica mais adequada envolve a hidratação precoce e alimentação oral ou enteral

(nasogástrica ou nasojejunal) nas primeiras 48 horas. As complicações locais, como pseudocistos e necrose pancreática, também exigem suas peculiaridades ao serem abordadas.

REFERÊNCIAS

1. De Waele JJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2014. 20 (2). 189-95.
2. Quinlan JD. Acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2014 Nov 1. 90 (9). 632-9.
3. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ*. 2014 Ago 12. 349:g4859.
4. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015 Jul 4. 386(9988). 85-96
5. DATASUS [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <http://datasus.gov.br>
6. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015 Nov. 23 (Pt A): 68-74.
7. Moggia E e outros. Pharmacological interventions for acute pancreatitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Abr 21. 4. CD011384.
8. Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dez 7. 20 (45): 16868–16880.
9. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar. 48 (3): 195-203.
10. DJ Blom. Elevated triglycerides: A matter of the heart and pancreas. *S Afr Med J*. Apr. 2018. vol.108 n.4 Cape Town.
11. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology*. 2016 Jul-Ago. 16 (4): 469-76.
12. Premkumar R, Phillips AR, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatology*. 2015 Jan-Fev. 15 (1): 25-33.
13. Souza GD, Souza LRQ, Cuenca RM, Jerônimo BSM, Souza GM, Vilela VM. Entendendo o consenso internacional para as pancreatites agudas: classificação de Atlanta 2012. *Arq Bras Cir Dig*. 2016. 29 (3): 206-210.
14. Pezzilli R e outros. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2015 Jul. 47 (7): 532-43.
15. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dez 28. 20 (48): 18092–18103.
16. Singh VK, Moran RA, Afghani E, de-Madaria E. Treating acute pancreatitis: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul. 9 (7): 901-11.
17. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014 Out 14. 20 (38): 13879–13892.
18. de-Madaria E. Últimos avances en pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. Set 2015. 38 (1): 100-5.

19. Oláh A, Junior LR. Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21. 20 (43): 16123–16131.
20. Hegazi RA, DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21; 20 (43): 16101–16105.