

AVANÇOS NA PANCREATITE AGUDA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

ADVANCES IN ACUTE PANCREATITIS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Alice Moraes Scheffer¹
Bárbara Cândida Alves Pereira de Arruda²
Leticia Muniz de Assis Siqueira³
Reuben Júnio Ferreira Lopes⁴
Yasmin Mendonça Dias⁵

RESUMO: A pancreatite aguda é uma doença inflamatória do pâncreas, que pode progredir para sua forma grave, com alto risco de morte. As principais causas de pancreatite aguda são migração de cálculos biliares e abuso de álcool. A doença é caracterizada principalmente pela ativação inapropriada de tripsinogênio, infiltração de células inflamatórias e destruição de células secretoras. A gravidade da pancreatite é categorizada em três níveis: leve, moderadamente grave e grave, dependendo da falência de órgãos e complicações locais e sistêmicas. Vários métodos têm sido usados para prever a gravidade da PA e seu resultado, como avaliação clínica, avaliação de imagem e teste de vários marcadores bioquímicos. Os mecanismos fisiopatológicos da PA não foram totalmente elucidados e precisam ser estudados mais a fundo. Neste artigo editorial, discutimos a eficácia das modalidades diagnósticas e terapêuticas existentes, complicações e falha do tratamento no gerenciamento da pancreatite aguda.

Palavras-chave: Pancreatite aguda. Pancreatite aguda grave. Cirurgia geral. Complicações. Tratamento cirúrgico.

ABSTRACT: Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas, which can progress to a severe form, with a high risk of death. The main causes of acute pancreatitis are migration of gallstones and alcohol abuse. The disease is mainly characterized by inappropriate activation of trypsinogen, infiltration of inflammatory cells and destruction of secretory cells. The severity of pancreatitis is categorized into three levels: mild, moderately severe and severe, depending on organ failure and local and systemic complications. Various methods have been used to predict the severity of AP and its outcome, such as clinical assessment, imaging assessment, and testing of various biochemical markers. The pathophysiological mechanisms of AP have not been fully elucidated and need to be studied further. In this editorial article, we discuss the effectiveness of existing diagnostic and therapeutic modalities, complications, and treatment failure in the management of acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis. Severe acute pancreatitis. General surgery. Complications. Surgical treatment.

¹Graduanda em medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora - campus Governador Valadares UFJF-GV.

²Médica Residente de Cirurgia Geral Secretaria Municipal de Saúde de Governador Valadares.

³ Graduanda em medicina pela Universidade do Vale do Rio Doce – UNIVALE.

⁴Graduado em Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

⁵Graduanda em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – Univale Campos Governador Valadares.

1 INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda (PA) é uma doença inflamatória pancreática que abrange todas as faixas etárias, com uma incidência anual de 10-50 casos por 100.000 pessoas. As principais causas de PA são a migração de cálculos biliares e o abuso de álcool, sendo que, entre estas, a predominância de uma causa sobre a outra depende de diferenças socioeconômicas, étnicas e culturais. (BEYER et al, 2022)

A maioria dos pacientes com PA apresenta uma doença leve e autolimitada, mas entre 15%-20% dos pacientes com PA desenvolvem complicações locais e/ou sistêmicas, frequentemente levando à falência múltipla de órgãos (respiratória, cardiovascular, renal e hepática) e morte. A gravidade da PA é dividida em três níveis: leve, moderadamente grave e grave, com base na falência de órgãos, bem como complicações locais e sistêmicas. No entanto, o mecanismo fisiopatológico da PA não foi totalmente elucidado e há várias controvérsias em relação às modalidades diagnósticas e terapêuticas devido à sua eficácia e complicações no tratamento da doença. (BEYER et al, 2022) (GLIEM et al, 2021)

O diagnóstico rápido e a previsão da gravidade são essenciais para fornecer ressuscitação de fluidos e suplementação de oxigênio e cuidados intensivos para pacientes necessitados. O diagnóstico requer pelo menos dois dos três critérios a seguir: dor abdominal superior de início agudo, amilase ou lipase sérica $> 3x$ limite superior do normal e/ou imagem com TC ou RM com contraste. (GLIEM et al, 2021)

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva concisa e atualizada acerca da Pancreatite Aguda, discutir suas apresentações clínicas, fisiopatologia, diagnóstico, as terapêuticas atualmente disponíveis e as teorias futuras para o desenvolvimento de novas terapias para o manejo dessa doença.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Acute pancreatitis, Severe acute pancreatitis, General surgery, Complications, Surgical treatment. Foram encontrados 40 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos

publicados nos últimos 8 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 7 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

4 ETIOPATOGENIA

Existem múltiplas causas e condições patológicas potencialmente associadas à PA, sendo geralmente aceito que cálculos biliares e abuso de álcool são responsáveis por cerca de 90% de todos os casos de PA. O papel dos cálculos biliares é muito importante na etiopatogenia da pancreatite aguda e qualquer achado que indique a presença de cálculos biliares na vesícula biliar ou trato biliar em pacientes com PA pode ser classificado como a causa da doença. Portanto, todos os pacientes com PA devem ser rastreados por ultrassom para a presença de colecistolitíase, cálculos do ducto biliar comum ou diagnosticar sinais de obstrução biliar. (BEYER et al, 2022) (GLIEM et al, 2021)

A pancreatite induzida por álcool é mais comum em pessoas jovens e de meia-idade nas quais uma sensibilidade idiossincrática ao álcool pode existir em níveis de álcool superiores a 80 g/dL. Outros fatores predisponentes podem ser o nível de atividade da álcool desidrogenase na mucosa gástrica e no fígado. A hipertrigliceridemia (triglicerídeos > 600 mg) é uma causa bem conhecida de pancreatite aguda. Uma das causas predominantes da elevação dos triglicerídeos séricos é a ingestão de álcool. Portanto, às vezes é desafiador avaliar se a causa da PA é o consumo de álcool ou a hipertrigliceridemia. (GLIEM et al, 2021)

Uma grande variedade de medicamentos tem sido relacionada à PA. Embora alguns medicamentos como diuréticos, azatioprina, sulfonamidas, medicamentos usados no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida, como didanosina e zalcitabina, e esteroides possam causar PA por meio de um efeito tóxico direto, a maioria dos casos de pancreatite relacionada a medicamentos provavelmente são desencadeados por sensibilidade individual. O intervalo entre o início da ingestão do medicamento e o desenvolvimento de PA é altamente variável e varia de algumas semanas, em uma reação imunológica induzida por medicamento, a vários meses, quando o acúmulo de metabólitos tóxicos (por exemplo, ácido valpórico, pentamidina, didanosina) é necessário. O mecanismo de PA para muitos desses medicamentos ainda é obscuro. (BEYER et al, 2022) (HECKLER et al, 2021)

O mecanismo patogênico da PA é apresentado pela ativação inapropriada do tripsinogênio e destruição de células secretoras, seguido pela liberação sistêmica de citocinas

e mediadores inflamatórios, causando a ativação de células inflamatórias, febre e MOF. Sobrecarga de cálcio, disfunção mitocondrial, autofagia prejudicada, estresse do retículo endoplasmático e exossomos são outros fatores na patogênese da doença. Edema dos tecidos pancreático e peripancreático e necrose gordurosa são comuns em todas as formas de PA (leve, moderadamente grave e grave), entretanto, na PA grave (PAS), há possibilidade de hemorragia dentro do pâncreas. (BEYER et al, 2022)

Elementos de necrose celular (células acinares, células do ducto e células das ilhotas) são consideráveis na SAP, mas a necrose geralmente está ausente nas formas leves e moderadas da doença. Durante a SAP, a necrose pancreática (NP) se desenvolve devido ao comprometimento da microcirculação pancreática e seu desenvolvimento completo geralmente leva vários dias após o início da doença, mas o desenvolvimento da NP não é estritamente fixo no tempo e pode progredir durante as primeiras 2 semanas. Durante esse período, a NP é geralmente estéril e sua infecção é extremamente rara. Após as primeiras 1-2 semanas, o desenvolvimento de infecção secundária na NP, devido à translocação da flora intestinal, está associado ao aumento da morbidade e mortalidade. (HECKLER et al, 2021) (STRUM et al, 2023)

No início do curso da PA, coleções agudas de fluido pancreático (APFC) podem ocorrer como coleções de suco pancreático ricas em amilase e proteína e geralmente se resolvem espontaneamente. As coleções de fluido pancreático, que se apresentam por mais de 4 semanas, geralmente são causadas pela ruptura do ducto pancreático (DP) com extravasamento de suco pancreático e são denominadas pseudocistos pancreáticos (PPC) ou necrose pancreática isolada (WON). As manifestações extrapancreáticas da SAP incluem síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) seguida por MOF sistêmica ou exacerbação de doença preexistente grave relacionada à PA. (HECKLER et al, 2021)

5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pancreatite aguda é baseado na apresentação clínica, exames laboratoriais e achados de imagem e requer a presença de dois dos três critérios a seguir: achados clínicos (crise aguda de dor na parte superior do abdômen que se espalha para as costas), laboratoriais (níveis de lipase sérica e/ou amilase são três ou mais vezes maiores que os valores normais) e achados de imagem típicos [tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética, ultrassonografia] que são característicos de PA. (GLIEM et al, 2021)

Os sintomas mais comuns da doença são dor abdominal (80%–95%), seguida de náuseas e vômitos (40%–80%), dor de rebote, falta de ar, consciência prejudicada com pirexia, distensão e redução dos sons intestinais. O diagnóstico de PA pode ser apoiado por exames laboratoriais séricos e urinários para esclarecer sua origem, os quais geralmente refletem disfunção orgânica e distúrbios metabólicos. A amilase é tradicionalmente o teste laboratorial de escolha, mas, dada sua maior sensibilidade e especificidade, a lipase (nível sérico maior que três vezes o normal parece) é um teste mais valioso para o diagnóstico de PA. (HECKLER et al, 2021) (STRUM et al, 2023)

As transaminases são usadas principalmente na diferenciação biliar de outras causas de PA. O valor preditivo negativo do nível de tripsinogênio-2 urinário é de 99%, diagnosticando com precisão a PA e podem ser considerados marcadores úteis para determinar a inflamação extrapancreática na PA. Níveis séricos de tripsina imunorreativa, quimiotripsina, elastase, fosfolipase A₂, alfa₂-macroglobulina, meta-albumina e carboxipeptídeos foram sugeridos no diagnóstico de PA, no entanto, esses testes não são de uso rotineiro e não estão disponíveis comercialmente. (GLIEM et al, 2021) (HECKLER et al, 2021)

Quando a apresentação clínica é típica, mas os parâmetros laboratoriais são ambíguos ou inconclusivos, técnicas de imagem são necessárias. A TC com contraste (TCC) é o exame de imagem mais realizado e a modalidade de escolha para o diagnóstico de PN, a determinação de sua extensão e o diagnóstico de complicações locais. No entanto, o desenvolvimento completo da PN leva geralmente vários dias a partir do início da doença e a TCC não pode ser aplicada para avaliar de forma confiável a presença e a extensão da necrose antes desse tempo. (STRUM et al, 2023) (SZATMARY et, 2022)

A ressonância magnética é uma boa alternativa à CECT devido à sua superioridade na resolução de contraste de tecidos moles e melhor avaliação da árvore biliar e da DP. Além disso, esse método pode ser usado como substituto da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) na avaliação diagnóstica da DP. Ultrassonografia, ultrassonografia endoscópica e CPRE são adjuvantes da CECT e são usados para o diagnóstico de colelitíase, DP desconectada, avaliação do conteúdo da coleção e imagens de acompanhamento. Os exames de imagem geralmente não são necessários em uma emergência quando a apresentação clínica e os testes laboratoriais são consistentes com características de PA. (SZATMARY et, 2022)

6 AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE E PROGNÓSTICO

A pancreatite aguda pode variar de doença clinicamente leve a fulminante e foi registrada como causa de morte súbita. O resultado do ataque agudo depende em parte da etiologia e em parte da gravidade do ataque. É geralmente aceito que a morte por AP tem uma distribuição temporal bimodal: a mortalidade precoce é consequência de SIRS seguida de MOF, enquanto a mortalidade tardia é causada por superinfecção de PNs e coleções de fluido peripancreático resultando em sepse. (HECKLER et al, 2021)

Os avanços feitos no estabelecimento de critérios diagnósticos para a gravidade e prognóstico de um ataque influenciaram significativamente a abordagem terapêutica. Vários sistemas de pontuação multifatoriais foram amplamente aplicados com o objetivo de prever quais pacientes podem ter um curso clínico grave e quais deles se recuperarão sem complicações maiores. (STRUM et al, 2023) (SZATMARY et, 2022)

O valor da avaliação prognóstica precoce da AP permanece incerto devido ao fato de que pacientes que têm as mesmas pontuações preditivas iniciais frequentemente têm cursos clínicos subsequentes muito diferentes da doença. Além disso, a relevância da avaliação prognóstica é marcadamente afetada pela falta de uma definição amplamente aceita da gravidade e do resultado da doença. (VAN DEN BERG et al, 2023)

8 TRATAMENTO INICIAL

A pancreatite aguda é um processo dinâmico de doença em que a maioria dos ataques são leves (formas leves e moderadamente graves), sendo um processo dinâmico de doença em que a maioria dos ataques são leves (formas leves e moderadamente graves), com recuperação contínua após alguns dias de terapia de suporte conservadora. No entanto, alguns pacientes com SAP podem desenvolver complicações locais e/ou sistêmicas e MOF. Existem dois períodos de tratamento: o tratamento precoce do ataque agudo deve ser aplicado em formas leves e graves de AP, enquanto o tratamento tardio inclui o tratamento de complicações de SAP. (STRUM et al, 2023) (VAN DEN BERG et al, 2023)

No estágio inicial da pancreatite aguda todos os pacientes requerem tratamento conservador apropriado e suporte nutricional suficiente. A maioria dos pacientes com PAS leve ou moderada se recupera com tratamento conservador que inclui correção de hipovolemia e hipoxemia, bem como alívio da dor. Por muito tempo, a correção da

hipovolemia, mesmo com PA leve, foi realizada por hidratação agressiva precoce com monitoramento de constantes vitais e débito urinário. No entanto, há evidências conflitantes sobre a estratégia de gerenciamento de fluidos, tanto em termos de tipo de fluido, volume ideal e taxa de administração, quanto de gravidade da PA. (ZEREM et al, 2023)

O controle da dor é uma medida terapêutica muito importante no estágio inicial da pancreatite aguda e pode ser fornecido pela administração intravenosa apropriada de um analgésico não opioide. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises recentes sugerem que a anestesia peridural é segura e eficaz na redução da gravidade da dor, melhorando a perfusão pancreática e diminuindo a mortalidade, nas primeiras 24 horas do início da PA. No entanto, há escassez de evidências para orientar o tratamento da dor na PA com pequenos conjuntos de dados por estudo. (SZATMARY et, 2022) (VAN DEN BERG et al, 2023)

A nutrição oral deve ser reiniciada imediatamente em pacientes com peristaltismo gastrointestinal preservado, sem dor abdominal, náusea, vômito ou evidência de obstrução intestinal ou íleo. A maioria dos pacientes com PAS tem necessidades energéticas basais aumentadas, catabolismo pronunciado de proteínas e gliconeogênese endógena. O propósito do suporte nutricional é a redução do desperdício, para dar suporte à estrutura e função dos órgãos, e para ter uma influência positiva no curso clínico da doença. Além disso, se pacientes com SAP desenvolverem íleo paralítico como uma complicação da doença, manter o pâncreas em repouso é necessário. (VAN DEN BERG et al, 2023) (ZEREM et al, 2023)

Como os pacientes com PA requerem suporte nutricional para atingir um balanço positivo de nitrogênio, a nutrição parenteral deve ser iniciada o mais rápido possível com o objetivo de atingir um balanço positivo de nitrogênio dentro das primeiras 72 h após o início da doença. Portanto, um dos principais objetivos terapêuticos na SAP é manter a integridade intestinal para prevenir a translocação bacteriana e de endotoxinas e melhorar o sistema imunológico do trato gastrointestinal. A administração de alimentação enteral, com ou sem imunonutrição, pode manter a integridade da mucosa e prevenir ou diminuir a translocação bacteriana. Portanto, o suporte nutricional precoce deve ser priorizado o mais rápido possível (de maneira ideal, nas primeiras 24-72 h). (SZATMARY et, 2022)

9 CONCLUSÃO

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória pancreática que é caracterizada pela ativação inapropriada de tripsinogênio e destruição de células secretoras que leva à ativação de células inflamatórias, febre e MOF. O diagnóstico de AP é baseado em parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem, que são incluídos no sistema de pontuação prognóstica, desenvolvido com o objetivo de prever a gravidade da doença. Os avanços feitos no estabelecimento de critérios diagnósticos para a gravidade e prognóstico de AP influenciaram significativamente a abordagem terapêutica e reduziram a taxa de mortalidade da doença. (VAN DEN BERG et al, 2023)

Existem dois períodos de tratamento na AP: o tratamento inicial continua sendo de suporte, consistindo em tratamento conservador que deve ser aplicado em formas leves e graves de AP, enquanto o tratamento tardio incorpora o tratamento das complicações da SAP. Atualmente, o tratamento das complicações da SAP mudou da abordagem cirúrgica precoce para a estratégia de intensificação minimamente invasiva como intervenção padrão de referência. Pesquisas adicionais, de preferência ensaios randomizados ou estudos colaborativos prospectivos, são necessárias para aumentar a compreensão da fisiopatologia da doença e permitir respostas adequadas aos desafios diagnósticos e terapêuticos, a fim de melhorar o tratamento de formas particularmente graves de AP. (ZEREM et al, 2023)

REFERÊNCIAS

- BEYER, Georg et al. “Clinical Practice Guideline—Acute and Chronic Pancreatitis.” *Deutsches Arzteblatt international* vol. 119,29-30 (2022): 495-501. doi:10.3238/arztebl.m2022.0223
- GLIEM, Nina et al. “Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update.” *Digestion* vol. 102,4 (2021): 503-507. doi:10.1159/000506830
- HECKLER, Max et al. “Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment.” *Langenbeck's archives of surgery* vol. 406,3 (2021): 521-535. doi:10.1007/s00423-020-01944-6
- STRUM, Williamson B, and Clement Richard Boland. “Advances in acute and chronic pancreatitis.” *World journal of gastroenterology* vol. 29,7 (2023): 1194-1201. doi:10.3748/wjg.v29.i7.1194
- SZATMARY, Peter et al. “Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment.” *Drugs* vol. 82,12 (2022): 1251-1276. doi:10.1007/s40265-022-01766-4

Van den Berg, Fons F, and Marja A Boermeester. “Update on the management of acute pancreatitis.” *Current opinion in critical care* vol. 29,2 (2023): 145-151. doi:10.1097/MCC.0000000000001017

ZEREM, Enver et al. “Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges.” *World journal of gastroenterology* vol. 29,18 (2023): 2747-2763. doi:10.3748/wjg.v29.i18.2747