

## **Pancreatite: fisiopatologia, diagnóstico e manejo terapêutico**

### **Pancreatitis: pathophysiology, diagnosis and therapeutic management**

DOI: 10.34117/bjdv8n5-109

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

#### **Williana Garcia Braga**

Médica pela PUC MINAS - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Estratégia de Saúde de Família da Prefeitura de Santa Luzia

Endereço: R. Ana Batista da Cruz, 3505 - Belo Vale, Santa Luzia – MG

CEP: 33110-580

E-mail: willianagarciabraga@yahoo.com

#### **Cintia Porto de Souza**

Graduanda em Medicina

Instituição: UNIPAC JF - Centro Universitário Presidente Antônio Carlos

Endereço: Avenida Juiz de Fora, 1100, Granjas Bethânia, Juiz de Fora – MG

CEP: 36047-362

E-mail: cintiportodesouza@hotmail.com

#### **Daniela da Guarda Ribeiro**

Graduanda em Medicina

Instituição: UNIBH - Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685 - Buritis, Belo Horizonte – MG

CEP: 30575-180

E-mail: danidaguarda@gmail.com

#### **Henrique Lopes Vieira Santos**

Graduando em Medicina

Instituição: FASEH - Faculdade da Saúde e Ecologia Humana

Endereço: Rua São Paulo, 958 - Parque Jardim Alterosa, Vespasiano – MG

CEP: 33200-000

E-mail: henriquelopesvsantos@gmail.com

#### **Lucas Aguiar Tavares**

Graduando em Medicina

Instituição: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: lucas.tavares20031@gmail.com

#### **Marcela Sabino Cardoso**

Médica pela UNINGÁ - Centro Universitário Ingá

Instituição: UAPSF Aeroporto

Endereço: Rua Guarani, 42. Clevelândia-PR, CEP: 85530-000

E-mail: marcelascardoso@hotmail.com

**Rafaela Resende da Glória**

Graduanda em Medicina

Instituição: FCMMG - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte - MG, CEP:30130-110

E-mail: rafaesendemed@gmail.com

**Sarah Bertolo Avancini**

Graduanda em Medicina

Instituição: UNESA - Universidade Estácio de Sá

Endereço: Av. Presidente Vargas 1111 Centro- Rio de Janeiro RJ, CEP: 20071-004

E-mail: avancinisarah@gmail.com

**Yolanda Lage Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: PUC MINAS - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim-MG, CEP: 32604115

E-mail: lageyolanda@gmail.com

**Rafael Saldanha Vilaça**

Graduando em Medicina

Instituição: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG

E-mail: rafaelsaldanhavilaca@gmail.com

**RESUMO**

O presente estudo analisa as justificativas contidas na literatura atual, no que tange ao aumento da incidência de pancreatite ao longo do tempo. Foram elencados, de forma completa, todos os aspectos fisiopatológicos e manejo terapêutico que a pancreatite aguda está envolvida. Para isso, foram buscados critérios de avaliação dessa doença, para identificação, não só de suas versões mais leves, bem como de suas manifestações mais graves (pancreatite aguda e idiopática), de modo a estabelecer a melhor propedêutica possível. Nesse artigo, há uma abordagem das características epidemiológicas de tal afecção, mostrando a sua incidência e prevalência na conjuntura atual mundial. Foi possível analisar os aspectos fisiopatológicos que a pancreatite está envolvida, enumerando os sinais e sintomas clínicos conhecidos anteriormente na literatura, bem como aqueles descobertos nos estudos recentemente publicados na comunidade científica médica. Para tal, foi feito um amplo estudo revisional fisiopatológico capaz de descrever todos os processos anormais presentes na pancreatite, que culminam em suas manifestações clínicas e, conseqüentemente, resultam em prejuízo à saúde do indivíduo. Não obstante, para ter maior vigor no diagnóstico da pancreatite, foram analisados e listados os principais diagnósticos diferenciais existentes dessa afecção. Portanto, dada a significativa morbimortalidade implicada nas diversas nuances da pancreatite, sobretudo a forma aguda, foram abordados os aspectos inerentes à sua fisiopatologia, seu diagnóstico e seu manejo terapêutico.

**Palavras-chave:** diagnóstico, etiologia, fisiopatologia, pancreatite.

**ABSTRACT**

The present study analyzes the justifications contained in the current literature, regarding the increase in the incidence of pancreatitis over time. All pathophysiological aspects and therapeutic management involved in acute pancreatitis were listed in full. For this,

evaluation criteria for this disease were sought to identify not only its milder versions, but also its more severe manifestations (acute and idiopathic pancreatitis), in order to establish the best possible propaedeutics. In this article, there is an approach to the epidemiological characteristics of this condition, showing its incidence and prevalence in the current world conjuncture. It was possible to analyze the pathophysiological aspects that pancreatitis is involved, enumerating the clinical signs and symptoms previously known in the literature, as well as those discovered in the studies recently published in the medical scientific community. To this end, a comprehensive pathophysiological review was carried out, capable of describing all the abnormal processes present in pancreatitis, which culminate in its clinical manifestations and, consequently, result in harm to the individual's health. Nevertheless, in order to have greater vigor in the diagnosis of pancreatitis, the main existing differential diagnoses of this condition were analyzed and listed. Therefore, given the significant morbidity and mortality involved in the various nuances of pancreatitis, especially the acute form, aspects inherent to its pathophysiology, diagnosis and therapeutic management were addressed.

**Keywords:** diagnosis, etiology, pancreatitis, pathophysiology.

## 1 INTRODUÇÃO

A pancreatite, principalmente a aguda (PA), tem se tornado uma afecção comum de forma geral nas últimas década, demonstrando a sua relativa tendência de aumentar o número de internações provenientes de seus sintomas e complicações, porém, mostrou-se com baixo índice de mortalidade (PAUL, 2020). De forma global, a PA tem prevalência de heterogeneidade na sua manifestação clínica, sendo causadora de provável falência orgânica, quando pensamos em sua aparição com viés agudo. Em termos etiológicos, é possível sua identificação em cerca de 80% dos casos, de modo que o restante da porcentagem é classificada como PA idiopática. Os pacientes com a manifestação leve e autolimitada dessa patologia representam 80% dos casos, e o restante se divide em pancreatite grave, caracterizada por um curso clínico prolongado, falência múltipla de órgãos e necrose pancreática (PAUL, 2020; RICHARDSON; PARK, 2021).

Em termos epidemiológicos, a taxa de mortalidade geral da PA é de 5%, já a grave sobe para 30%. Diante desses valores, é notória a importância da identificação dessa forma da doença mais agressiva, fazendo uma boa análise clínica, semiológica e etiológica para a melhor propedêutica indicada (PAUL, 2020). Pensando na perspectiva global, são nítidas as diferenças de incidências nos parâmetros comparativos continentais. Regiões de alta incidência (ou seja, aquelas com incidência superior a 34 casos por 100.000 habitantes em geral por ano) são as regiões da América do Norte e do Pacífico Ocidental (conforme definido pela OMS). Já na Europa como um todo, o índice de PA é

baixo (29 casos por 100.000 habitantes por ano), ainda que tenha sido sugerido que a incidência de PA varie nesse continente, sendo o norte e o leste as localidades mais afetadas (PETROV; YADAV, 2018). Para o diagnóstico dessas doenças, principalmente quando são levados em consideração a gravidade e o estadiamento da doença, apenas os sinais e sintomas clínicos não são suficientes, sendo necessária a busca por diagnósticos diferenciais, para a exclusão de outras enfermidades (PAUL, 2020). Diante disso, visando análise das questões supracitadas, este estudo visa elencar informações, por intermédio da análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à PA.

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à pancreatite aguda, sobretudo a fisiopatologia, o diagnóstico e o manejo terapêutico.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2021. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *acute pancreatitis*, *physiopathology*, *etiology* e *differential diagnosis*. Foram encontrados 89 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 16 artigos pertinentes à discussão.

## 4 DEFINIÇÕES

Pancreatite é um termo designado para referir-se à inflamação pancreática. A diversidade de sintomas e a evolução da doença variam de forma individual. Quanto à progressão da pancreatite, ela pode ser classificada como aguda, recorrente ou crônica (SHELTON; LARUSCH; WITCOMB, 2020).

A PA caracteriza-se por evento súbito com duração menor que seis meses. A pancreatite aguda recorrente (PAR) caracteriza-se por mais de um episódio prévio de PA. A pancreatite crônica (PC) ocorre quando a evolução for maior que seis meses. As características da PC incluem fibrose, dor, atrofia pancreática, calcificações, distorção e estenose de ductos, disfunção endócrina pancreática, distorção exócrina pancreática e displasia. A pancreatite crônica precoce (PCP) é caracterizada por indivíduos em risco

para PC. São indivíduos, inicialmente assintomáticos, que após um gatilho desenvolvem o quadro. Dessa forma o sistema imunológico pancreático é ativado, tornando o órgão sensível a futuras lesões. Na maioria dos casos é seguido por uma cura completa, porém, algumas cicatrizes podem gerar inflamação contínua, culminando em PC (SHELTON; LARUSCH; WITCOMB, 2020).

A pancreatite hereditária ocorre em indivíduos e famílias com variantes heterozigóticas de ganho de função altamente penetrantes na linha germinativa em PRSS1. O termo pancreatite familiar é utilizado para caracterizar parentes com dois ou mais indivíduos muito relacionados (até segundo grau de parentesco). Nesse contexto, outras causas de pancreatite devem ser excluídas como pancreatite relacionada a PRSS1, traumas, cálculos biliares e outras etiologias comuns (SHELTON; LARUSCH; WITCOMB, 2020).

## 5 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de casos de pancreatite mencionados em revisões prévias apresenta grande variabilidade por serem baseados em populações heterogêneas e em estudos com qualidade metodológica variável. A incidência global da PA é de 34 casos (IC 95% (CI) 23-49) por 100.000 habitantes em um ano, sem diferenças significativas entre mulheres e homens. As regiões do continente com maior número de casos novos são a América Ocidental, América do Norte e Pacífico. Por sua vez, a Europa de forma geral, é a região com menor incidência. Dados sobre o número de casos novos de PA nas regiões da África, Sudeste Asiático, Mediterrâneo Oriental e América do Sul não estão disponíveis (PETROV; YADAV, 2018).

A estimativa da prevalência de pancreatite não tinha sido foco dos especialistas, porque acreditava-se que a maior parte dos pacientes não desenvolvia consequências ao longo prazo. Contudo, estudos sugerem que até mesmo pacientes portadores de PA leve possuem duas vezes mais risco para desenvolvimento de diabetes mellitus (DM) quando comparados com a população em geral. Ademais, a PA pode aumentar a frequência na disfunção de múltiplos órgãos, mesmo após muito tempo da resolução do quadro. Dessa forma, é de extrema importância o conhecimento sobre a prevalência da pancreatite, para desse modo quantificar possíveis sequelas na população e orientar a distribuição de recursos na área da saúde (PETROV; YADAV, 2018).

A mortalidade de um episódio de PA em sete estudos de coorte baseados na revisão sistemática de Xiao et al. foi de 1,16 (95% CI 0,85-1,58) por 100.000 habitantes

em geral por ano. Os determinantes para o aumento do risco de mortalidade na PA incluem a necrose pancreática infectada e a falência orgânica persistente. Ademais, é notado que embora tenha uma tendência de queda na letalidade da PA, a mortalidade populacional permanece inalterada (PETROV; YADAV, 2018).

## 6 FATORES DE RISCO

Sabe-se que são inúmeros os fatores de riscos predisponentes ao surgimento da pancreatite. A sigla TIGAR-O agrupa os principais envolvidos e comumente encontrados na PAR e PC, destacando-se os fatores tóxicos-metabólicos (álcool, tabagismo, hipercalcemia e hipertrigliceridemia), fatores genéticos, causas autoimunes ou obstrutivas e PAR ou aguda grave (SHELTON; LARUSCH; WHITCOMB, 2020). Segundo STRATE et al. (2019), mutantes em peptídeos de ativação do tripsinogênio podem levar a um aumento de sua autoativação ou diminuição de sua degradação dependente de CTRC, com conseqüente aumento do risco de PC esporádica e pancreatite hereditária autossômica dominante com penetrância incompleta. A obesidade, por sua vez, além de aumentar a incidência de PA, também piora sua gravidade, visto que indivíduos com aumento da massa corporal têm maior incidência de doença biliar, hipertrigliceridemia e DM. Outrossim, as intervenções terapêuticas nesta comorbidade, como cirurgias, rápida perda de peso e terapias a base de incretinas também podem contribuir para o início da PA (KHATUA; EL-KURDI; SINGH, 2017). Ademais, também foi encontrado correlação entre DM e o desenvolvimento de PA, sendo sua manifestação maior nesta população quando comparada com grupo controle (RICHARDSON; PARK, 2021). Por fim, alguns medicamentos como amiodarona, 6-MP/azatioprina, dexametasona, enalapril, furosemida, hidrocortisona, isoniazida, losartana, mesalamina, metronidazol, metildopa, omeprazol, pravastatina, sinvastatina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina e ácido valpróico podem ser indutores da PA, conforme abordado por GARBER et al. (2018).

## 7 FISIOPATOLOGIA

Existem inúmeras etiologias, que corroboram para o aparecimento da pancreatite. Tanto a PAR, como a PC são representadas pelos fatores etiológicos constituintes do mnemônico TIGAR-O, que inclui as substâncias tóxicas, como álcool, tabagismo, hipocalcemia e doença renal crônica (DRC), fatores genéticos, pancreatite autoimune, PAR ou grave e presença de etiologias extrapancreáticas que podem obstruir o ducto,

variando entre causas anatômicas e presença de tumores, além de outras patologias (SHELTON; LARUSH; WHITCOMB, 2020).

As duas principais etiologias incluem o consumo de álcool e cálculo biliar, representando cerca de 60 a 80% de todos os casos de pancreatite (GARBER et al., 2018; YE et al., 2021). Em relação ao que mais causa pancreatite, há uma questão socioeconômica envolvida, sendo assim, países desenvolvidos tendem a ter como causa principal a etiologia biliar. Em terceiro lugar, encontra-se a hipertrigliceridemia, principalmente em mulheres grávidas, que possuem chance aumentada de desencadear pancreatite induzida por trigliceridemia. Demais proveniências menos comuns seriam as causas genéticas, trauma cirúrgico e doenças autoimunes. Alguns pesquisadores levantaram a hipótese de que o Coronavírus também poderá ser considerado uma nova causa de PA grave (YE et al., 2021).

Não obstante, vale lembrar que a grande maioria dos genes envolvidos no desenvolvimento da pancreatite codificam proteases digestivas, inibidores de tripsina e outras proteínas expressas no pâncreas. Diversos estudos e codificações desses genes constataram mutações e alterações de cunho genético que induzem o desenvolvimento da pancreatite e sua progressão (STRATE; MORRIS, 2019).

Além do que, a pancreatite refere-se à autodigestão do pâncreas, patologia na qual as enzimas pancreáticas lesam o tecido desse órgão e, conseqüentemente, ocorre a disfunção do mesmo (PETROV; YADAV, 2018). As células acinares pancreáticas secretam proteases digestivas em formas inativas. Essas são liberadas do sistema ductal em um material fluido rico em bicarbonato de sódio. O tripsinogênio, enzima produzida pelo pâncreas também conhecido como precursor da tripsina, é ativado por uma enteropeptidase no duodeno. Uma vez ativado, é capaz de ativar a tripsina, que é responsável por incitar os quimiotripsinogênios, proelastases e procarboxipeptidase B1 (CPB1). A ação conjunta entre tripsina e quimiotripsina C (CTRC) são capazes de estimular as procarboxipeptidases A1 (CPA1) e A2 (CPA2). O contrário também acontece, podendo a tripsina ativar o tripsinogênio, processo esse chamado de autoativação. Entretanto, o pâncreas possui mecanismos de defesa em contrapartida a essa ativação precoce, que inclui a inibição da tripsina pelo inibidor da serina protease e degradação do tripsinogênio pela CTRC e catepsina L. A questão é que, apesar da principal ação da CTRC seja degradar o tripsinogênio, acaba por aumentar a ativação deste, porque processa o peptídeo de ativação do tripsinogênio para uma forma mais curta, que é mais sensível ainda ao processo de auto ativação (STRATE; MORRIS, 2019).

Outro ponto importante, é o controle da liberação de enzimas digestivas realizado pelo cálcio intracelular. Sendo assim, um estado metabólico de hipercalcemia colabora para o aumento de proteases e outras substâncias que participam da autodigestão pancreática. Facilitando o processo, ocorre a auto ativação da tripsina, ativação das proteases lisossomais e a diminuição dos inibidores da tripsina, sendo o mais potente deles, o SPINK1 (STRATE; MORRIS, 2019).

Essa ativação prematura e desregulada de substâncias digestivas intracelulares em células acinares que são responsáveis por acarretar lesão celular, que pode ocorrer de diversas maneiras, incluindo autofagia, necrose e apoptose das células pancreáticas, levando à disfunção do órgão e desencadeando alterações sistêmicas e locais. A maneira como a lesão celular ocorre é fator determinante para a gravidade da afecção (STRATE; MORRIS, 2019).

#### 7.1 ATUALIZAÇÕES NA FISIOPATOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA

A PA, doença inflamatória do pâncreas, pode ser classificada como leve, moderadamente grave e grave. Atualmente, na fisiopatologia da doença, além da autodigestão de enzimas pancreáticas, apoptose e alterações da microcirculação, entre outros, surge a influência da microbiota intestinal. O microbioma humano, tem aproximadamente 10 a 100 trilhões de microorganismos, sendo que o intestino humano contém um ecossistema microbiano complexo e dinâmico, e o número de microorganismos que habitam a microbiota excede até mesmo o número de células humanas (YE et al., 2021).

Em pacientes com a expressão grave da doença, na fase inicial, a disfunção orgânica pode ocorrer acompanhada de infecção secundária. Já na fase tardia, as complicações relacionadas a infecções causadas pelo tecido necrótico pancreático e derrame peripancreático são as principais causas de morte nos pacientes. O avanço da ciência corrobora com a informação de que a disbiose intestinal, conhecida como o desequilíbrio da microbiota intestinal, associado ao aumento de permeabilidade intestinal, favorece a translocação de bactérias intestinais que podem ser consideradas as principais causas de infecção do tecido necrótico pancreático e derrame peripancreático. Durante os últimos anos, uma atenção crescente tem sido dada às atividades metabólicas da microbiota intestinal, que desempenham um papel importante nas atividades metabólicas do corpo humano (YE et al., 2021).

## 7.2 ATUALIZAÇÕES NA FISIOPATOLOGIA DA PANCREATITE CRÔNICA

A PC foi redefinida como uma "síndrome fibro-inflamatória patológica do pâncreas em indivíduos com fatores de risco genéticos, ambientais e/ou outros que desenvolvem respostas patológicas persistentes à lesão ou estresse do parênquima pancreático". Na PC precoce, o principal achado fisiopatológico é a hiperativação do sistema imunológico, tornando o pâncreas hipersensível a lesões futuras (SHELTON; LARUSH; WHITCOMB, 2020; SCHIMA et al., 2020).

Já no estágio final da PC, a função das células exócrinas e endócrinas fica abaixo das necessidades fisiológicas do indivíduo afetado. As células beta produtoras de insulina são destruídas, resultando em deficiência de insulina e ocorre a instalação do DM. O diabetes mellitus tipo 3c ou diabetes pancreatogênico, tem alterações fisiopatológicas que levam a redução da insulina, glucagon e polipeptídeo pancreático. Nos estágios iniciais da PC, o DM pode se desenvolver devido à disfunção seletiva das células beta de autoanticorpos (DM tipo 1), disfunção das células beta de outros fatores de risco genéticos, resistência periférica à insulina semelhante ao DM tipo 2 ou outros tipos raros de diabetes (SHELTON; LARUSH; WHITCOMB, 2020).

## 8 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas na pancreatite apresentam um espectro heterogêneo, variando desde um quadro de dor abdominal vaga que dura cerca de um a três dias, até quadros de dor abdominal intensa com inflamação sistêmica e falência de múltiplos órgãos durando semanas (SHELTON; LARUSCH; WHITCOMB, 2020). Assim, a classificação de Atlanta revisada de 2013, habitualmente é utilizada para classificar a PA em: leve, moderadamente grave e grave (SIREGAR; SIREGAR, 2019; ORTIZ MORALES et al., 2019).

A dor abdominal constitui o sinal cardinal da pancreatite, alcançando até 95% dos casos. Todavia, faz-se necessário conhecer as características dessa afecção para delimitar os diagnósticos diferenciais. Em suma, trata-se de uma dor aguda sem pródromos, de moderada a grave intensidade, localizada em epigástrio e/ou hipocôndrio esquerdo, em que até 70% dos pacientes relataram irradiação para o dorso. É importante salientar que aproximadamente 90% dos acometidos evoluem com náuseas e vômitos, devido à gastroparesia resultante da inflamação da parede gástrica posterior, bem como referem piora na intensidade da dor após ingestão de alimentos ou bebidas (com destaque para as bebidas alcoólicas) (PAUL, 2020).

Visando diminuir a intensidade da dor, alguns pacientes podem adotar a posição fetal, fletindo o tórax em direção ao joelho, conferindo menor estiramento do pâncreas, cuja localização é retroperitoneal. A febre baixa encontrada no curso inicial da doença pode ser aferida em até 60% dos enfermos e não está associada à infecção, seu cerne está na inflamação peripancreática (PAUL, 2020).

As manifestações de gravidade apresentam-se como complicações sistêmicas e locais. As complicações locais, aparecem na fase tardia e comumente se manifestam por meio de coleções líquidas pancreáticas e peripancreáticas (SIREGAR; SIREGAR, 2019).

Em condições graves, pode haver redução dos ruídos hidroaéreos ou íleo paralítico, hipotensão, necrose e/ou infecção pancreática e transformações hemorrágicas (SIREGAR; SIREGAR, 2019; YE et al., 2021). Os sinais de Cullen e Turner estão relacionados à pancreatite hemorrágica, entretanto, não são específicos de hemorragia. Estima-se que estes sinais estejam associados a uma mortalidade de aproximadamente 37%, porém são observados apenas em 3% dos pacientes (PAUL, 2020).

A severidade da PA é influenciada pelo grau de acometimento dos órgãos. A Atlanta revisada sugere o sistema de Marshall Modificado com os escores do sistema respiratório, cardiovascular e renal para avaliar a gravidade do quadro (SIREGAR; SIREGAR, 2019, ORTIZ MORALES et al., 2019). Dentre as manifestações clínicas respiratórias, destaca-se a presença de derrame pleural à esquerda, colapso basal, crepitações basais e sibilância (PAUL, 2020).

Alguns fatores estão relacionados a piores desfechos nos quadros de PA, dentre eles estão: idade avançada, índice de massa corporal aumentado, comorbidades, síndromes de resposta inflamatória sistêmica, estado mental alterado e derrame e/ou infiltrado pleural (JAMES; CROCKETT, 2018).

## **9 COMPLICAÇÕES**

Pacientes com idade avançada, múltiplos problemas de saúde, índice elevado de massa corporal, hematócrito alto, síndrome de resposta inflamatória sistêmica e estado mental alterado são mais propensas a desenvolverem complicações nos quadros de pancreatite (JAMES; CROCKETT, 2018). Dentre as complicações, em ordem de prevalência, pode-se citar:

### 9.1 DIABETES MELLITUS

Pacientes com pancreatite ficam com o metabolismo de glicose prejudicado e podem desenvolver DM. A pancreatite leva à uma redução do número de células produtoras de insulina e alteração de sua função, portanto, a pancreatite gera tanto resistência à insulina quanto deficiência dela. Outrossim, vários outros hormônios são afetados, como glucagon, polipeptídeo pancreático e adipocitocinas (RICHARDSON; PARK, 2021). As diabetes causadas pela pancreatite são denominadas diabetes do pâncreas exócrino e possuem 3 subtipos: diabetes mellitus pós-pancreatite, diabetes relacionada ao câncer pancreático e diabetes relacionada à fibrose cística (PETROV; YADAV, 2018).

### 9.2 DISFUNÇÃO EXÓCRINA (INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA)

A disfunção exócrina está relacionada à necrose pancreática. Além disso, a disfunção exócrina faz com que a osteoporose seja uma complicação muito presente em pacientes com PC, pois, nesses casos, há deficiências na absorção dos nutrientes. Um estudo constatou que pacientes com PC que estavam recebendo suplementação de enzimas pancreáticas apresentaram um risco 20% menor de fraturas do que outros pacientes com PC (PETROV; YADAV, 2018).

### 9.3 MORTE DE CÉLULAS EPITELIAIS DO INTESTINO

A pancreatite pode causar a alteração na microbiota intestinal, podendo promover a translocação dela em pacientes com PA grave, induzindo a morte de células epiteliais do intestino (YE et al., 2021)

### 9.4 FALÊNCIA DE ÓRGÃOS

A falência de órgãos é a principal causa de morte de pacientes com PA, ocorre em 20% dos casos, e classifica a doença como PA grave (GARG; SINGH, 2019). A falência de órgãos é avaliada por meio do score Marshall modificado, que avalia o grau de disfunção em três sistemas de órgãos (cardiovascular, renal e pulmonar) por meio de pontuações. Sendo que cada sistema de órgãos recebe uma pontuação em uma escala de 0 a 4 e cada sistema que recebe uma pontuação maior ou igual a 2 está sofrendo de falência de órgãos (GARBER et al., 2018). A obesidade, quando associada ao aumento da gordura visceral dentro ou em torno do pâncreas, pode causar a falência de órgãos (KHATUA; EL-KURDI; SINGH, 2017; GARG; SINGH, 2019).

### 9.5 PANCREATITE CRÔNICA FORMADORA DE MASSA

A PC pode evoluir para PC formadora de massa, que se caracteriza pelo desenvolvimento de uma lesão inflamatória que se parece com uma massa. Geralmente, a massa surge na cabeça do pâncreas e causa estenose no ducto biliar comum, no ducto pancreático e no duodeno. Os pacientes que cursam com a PC formadora de massa podem apresentar calcificações com sinal de penetração de ductos, formação de pseudocistos e o espessamento da fásia renal direita (SCHIMA et al., 2020).

### 9.6 NECROSE PANCREÁTICA LOCAL

Quando há, além de um quadro de pancreatite, um quadro de obesidade, pode haver necrose pancreática local, pois os adipócitos dentro do pâncreas aumentam de acordo com o índice de massa corporal (IMC). Na PA, ocorre a liberação de enzimas digestivas para digerir esses adipócitos, com isso, danifica as células acinares e hidrolisa seu triglicerídeo. Essa hidrólise faz com que os ácidos graxos insaturados se libertem dos adipócitos danificados, causando necrose das células acinares por meio da inibição dos complexos mitocondriais I e V (KHATUA; EL-KURDI; SINGH, 2017)

### 9.7 PSEUDOCISTOS E NECROSE DELIMITADA

Ambos são encapsulados e podem aparecer 4 semanas após o início da PA. Os pseudocistos possuem uma densidade homogênea de fluido, enquanto a necrose delimitada possui tanto componentes fluidos quanto não fluidos, que representam detritos necrosados (GARBER et al., 2018).

### 9.8 CÂNCER NO PÂNCREAS

A pancreatite pode evoluir para adenocarcinoma ductal pancreático (que é um tipo de câncer no pâncreas). Além disso, pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático podem apresentar deformações venosas na confluência da veia mesentérica superior com a veia esplênica (SCHIMA et al., 2020). O risco de câncer de pâncreas é aumentado após os 50 anos de idade em pacientes com PC (SHELTON; LARUSCH; WHITCOMB, 2020)

## 10 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico de PA é estabelecido pela presença de ao menos dois dos seguintes critérios: início súbito de dor abdominal epigástrica típica; elevação da amilase ou lipase séricas mais de três vezes os limites superiores do normal; achados característicos de PA

em imagens abdominais, principalmente na tomografia computadorizada (TC) com contraste (JAMES; CROCKETT, 2018; SHELTON; LARUSCH; WHITCOMB, 2020).

Na análise laboratorial, devido à sua alta sensibilidade e especificidade, a lipase é o principal marcador sérico de PA, sendo o principal método de escolha. Isso se deve a maior meia-vida e o pâncreas ser a sua única fonte. A concentração no soro aumenta dentro de 3-6 horas após o início da PA, atinge o pico em 24 horas e permanece em torno de 1-2 semanas antes de retornar ao nível normal. O nível elevado de triglicerídeos séricos não influencia o nível de lipase, como acontece no caso da amilase. Entretanto, algumas condições clínicas, como doença inflamatória intestinal, insuficiência renal, apendicite, isquemia intestinal, obstrução, perfuração, colecistite aguda e furosemida podem resultar em falso positivo. Já a amilase sérica é sintetizada principalmente pelo pâncreas, aumentando rapidamente dentro de seis horas do início do quadro e retorna ao normal dentro de 3 a 5 dias. A atividade é normal ou baixa em 19-32% dos casos no momento da admissão hospitalar, secundária ao abuso crônico de álcool, devido a lesão pancreática e hipertrigliceridemia, devido aos efeitos diluidores da lipemia (PAUL, 2020).

Em contraposição, várias condições a aumentam, como macroamilasemia, insuficiência renal, perfuração esofágica, caxumba, parotidite, gravidez, alcoolismo crônico, pós-bypass coronariano, acidose láctica, anorexia nervosa ou bulimia. Esta é usada há muito tempo para o diagnóstico de PA, porque é o único marcador bioquímico disponível na maioria dos pequenos hospitais. Alguns outros marcadores também podem ser utilizados, como o tripsinogênio, mas seu uso é limitado pela disponibilidade. As concentrações séricas e urinárias aumentam dentro de algumas horas e chegam a nível normal dentro de 3 a 5 dias. A leucocitose é um achado laboratorial comum no curso inicial devido a alterações sistêmicas e resposta inflamatória, mas em estágio mais avançado, 7 a 10 dias após o início, indica infecção. O nível de transaminases hepáticas pode estar elevado em pacientes com pancreatite causada por abuso de álcool ou pancreatite biliar. Enquanto que os níveis séricos de cálcio e triglicerídeos devem ser informados para identificar a causa subjacente de PA (PAUL, 2020).

A TC com contraste e/ou a ressonância nuclear magnética do pâncreas devem ser reservadas para pacientes em que o diagnóstico é incerto apenas pela avaliação clínica e laboratorial ou pacientes que não apresentam melhora clínica nas primeiras 72 horas de hospitalização, porque é o tempo que a necrose pode levar a estabelecer-se e tornar-se evidente na imagem (GARBER et al., 2018; ORTIZ MORALES et al., 2019). Os principais achados da PA são o edema pancreático, acúmulo de gordura e coleções de

líquido peripancreático (SHELTON; LARUSCH; WHITCOMB, 2020). A ultrassonografia tem um papel limitado neste diagnóstico, especialmente em pacientes com íleo paralítico. O volume de ar abundante no intestino nestes casos, causa dificuldade na visualização do pâncreas (SIREGAR; SIREGAR, 2019). Entretanto, nos casos de cálculos biliares e álcool, que são as causas mais comuns de PA, deve ser solicitado uma ultrassonografia transabdominal (JAMES; CROCKETT, 2018).

## 11 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como mencionado anteriormente, o diagnóstico de PA é confirmado através de uma história clínica característica sugestiva associada ao aumento das enzimas pancreáticas amilase e lipase. A presença dos marcadores inflamatórios (PCR, leucocitose e procalcitonina), também podem estar presentes (SCHIMA et al., 2020).

Os exames de imagem como a TC ou a ressonância nuclear magnética de abdome nos auxiliam na confirmação diagnóstica, nos casos de dúvida, determina se há alguma complicação presente e nos auxilia principalmente nos diagnósticos diferenciais. Segundo Schima et al. (2020), as características do exame de imagem, auxiliam o médico a chegar em um diagnóstico mais preciso e confiável e orientam um manejo adicional nos casos ambíguos (SCHIMA et al., 2020).

O diagnóstico diferencial abrange úlcera péptica, colecistite, hepatite, coledocolitíase e colangite, obstrução intestinal, abdome agudo perforativo, isquemia mesentérica entre outros. Por conseguinte, uma história clínica detalhada relacionada aos exames laboratoriais e de imagem nos auxiliam na condução da suspeita diagnóstica (SCHIMA et al., 2020).

### 11.1 ÚLCERA PÉPTICA

O paciente com úlcera péptica apresenta um quadro de dor epigástrica intermitente e persistente que piora após as refeições. A história de uso crônico de AINE's e a presença de *H. pylori* corroboram neste diagnóstico. No que se diz a respeito dos exames laboratoriais, o hemograma pode estar normal, acompanhado também de uma amilase e lipase normais diferentemente da pancreatite que tendem a estar aumentadas. À endoscopia digestiva alta, pode haver visualização direta da úlcera (SHELTON; LARUSCH; WHITCOMB, 2020).

## 11. 2 COLECISTITE

A colecistite manifesta-se através de uma dor abdominal, normalmente em topografia do quadrante superior direito ou em região epigástrica do abdome, podendo-se irradiar para o ombro direito ou dorso. As elevações de amilase e lipase na colecistite costumam ser leves, raramente ultrapassando 3 vezes o limite superior da normalidade, o que corroboram com o estudo de James et al. (2018). O Sinal de Murphy, pode nos ajudar durante a realização do exame físico. Ademais, pequenas elevações séricas das aminotransferases e das bilirrubinas são outros possíveis achados. Caso realizada a TC de abdome, sinais sugestivos de edema na parede da vesícula biliar podem ser visualizados (JAMES; CROCKETT, 2018).

## 11. 3 HEPATITE

Outro diagnóstico diferencial da PA é a hepatite. Normalmente, os pacientes apresentam uma clínica de dor aguda em topografia de quadrante superior direito, anorexia, colúria, acolia, icterícia e prurido. A hepatomegalia pode estar presente ao exame. Em relação aos exames laboratoriais, normalmente, as aminotransferases séricas estão bem aumentadas (em geral  $> 1000$  UI/dL), com aumento da bilirrubina total e direta e da fosfatase alcalina. A amilase e a lipase apresentam-se em níveis normais (GARBER et al., 2018).

## 11. 4 COLEDOCOLITÍASE E COLANGITE

Comum em pacientes com história de cálculos biliares ou de manipulação cirúrgica das vias biliares. Manifestações clínicas típicas de dor abdominal em região epigástrica ou em quadrante superior direito, associada muitas vezes à icterícia, náuseas e vômitos (Tríade de Charcot) são frequentes. É comum que com o início do quadro, as aminotransferases se elevem, seguido da elevação da bilirrubina e da fosfatase alcalina. A amilase e lipase apresentam níveis séricos normais (JAMES; CROCKETT, 2018).

## 11. 5 OBSTRUÇÃO INTESTINAL

A obstrução intestinal pode manifestar-se através de dor abdominal, vômitos e constipação. Ao exame físico, pode ocorrer uma distensão abdominal e ruídos hidroaéreos de timbre metálico. Diante de uma TC de abdome, a presença de alças intestinais dilatadas, com níveis hidroaéreos e demarcação do ponto de obstrução, confirmam o diagnóstico (SUN et al., 2019).

## 11. 6 ABDOME AGUDO PERFURATIVO

Pode acontecer em alguns casos que, além de uma dor abdominal de início súbito difusa, apareçam sintomas de irritação peritoneal, como por exemplo, dor à descompressão brusca ou rigidez à palpação. Caso presente, a hipótese diagnóstica de perfuração de víscera deve ser lembrada. O aumento sérico da amilase pode estar elevado, porém, é incerto que essa elevação seja acima de 3 vezes o limite superior de normalidade. A radiografia de tórax e abdome e a TC de abdome, auxiliam neste diagnóstico diferencial, podendo ser visualizado achados de gás livre em cavidade, flegmão e outros sinais inflamatórios (JAMES; CROCKETT, 2018; SUN et al., 2019).

## 11. 7 ISQUEMIA MESENTÉRICA

A isquemia mesentérica costuma apresentar-se como um quadro de dor em região periumbilical desproporcional aos achados do exame físico. Devemos nos atentar-se aos fatores de risco desta entidade clínica, como: idade avançada, aterosclerose, arritmias cardíacas, doença valvular cardíaca grave, infarto do miocárdio recente e neoplasia maligna intra-abdominal (PAUL, 2020). A amilase e a lipase podem vir um pouco aumentadas, mas não corresponde ao mesmo aumento característico da pancreatite (JAMES; CROCKETT, 2018). Na TC de abdome pode haver espessamento da parede intestinal e pneumatose intestinal, com gás na veia porta. Outros achados são a presença de trombose arterial ou venosa e infartos hepáticos ou esplênicos (SUN et al., 2019).

## 12 TRATAMENTO

Atualmente, não existe uma terapia farmacológica específica para o tratamento da PA, entretanto, dados de estudos observacionais e ensaios controlados randomizados citados no estudo de James et al. (2018) estabeleceram as melhores práticas que levam à redução da morbidade e mortalidade desta doença. Em contrapartida, em um outro estudo que levou em consideração a avaliação dos efeitos de diferentes intervenções farmacológicas em pacientes com PA, constatou-se que não há evidências de que qualquer tratamento medicamentoso adicionado aos cuidados de suporte diminua as mortes a curto prazo (MOGGIA et al., 2017; HECKLER et al., 2020).

De forma geral, os objetivos do tratamento da PA baseiam-se no suporte clínico com reposição volêmica, analgesia, controle dos sintomas como náuseas e vômitos, realimentação precoce e suporte adequado às complicações sistêmicas quando presentes, como: infecção, insuficiência respiratória, insuficiência renal e alterações metabólicas. A

realização de procedimentos invasivos, incluindo tratamento cirúrgico, está destinado para indicações específicas conforme etiologia, por exemplo, colecistectomia, nos casos de etiologia de litíase biliar e na presença de complicações locais, como necrose, abscesso e pseudocisto (MOGGIA et al., 2017; HECKLER et al., 2020).

### 12.1 REPOSIÇÃO VOLÊMICA

A reposição volêmica com fluidos tem como principal objetivo a prevenção da hipovolemia e da hipoperfusão de órgãos. Essa fluidoterapia é baseada e direcionada em metas, levando em consideração a frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão venosa central, débito urinário e outros parâmetros. Todavia, segundo James et al. (2018), não há evidências concretas de que a terapia direcionada em metas resulte em melhora significativa em desfechos importantes, como mortalidade, prevenção de necrose pancreática, ou diminuição da taxa de falência múltipla de órgãos persistente. O ringer lactato é recomendado pelas diretrizes do *American College of Gastroenterology*, quando possível, devido aos benefícios teóricos em relação à solução fisiológica 0,9%. A taxa de infusão recomendada é de 250 a 500 ml por hora, a menos que existam comorbidades cardiovasculares, renais ou outras condições relacionadas (JAMES; CROCKETT, 2018).

### 12.2 ANTIBIÓTICO

Segundo dados de ensaios de estudos da *American College of Gastroenterology*, o uso rotineiro nos casos de PA, não demonstram diferenças nos riscos de necrose pancreática e peripancreática infectada ou mortalidade. Além disso, os antibióticos profiláticos não mostraram impacto nas taxas de falência persistente de um único órgão, falência múltipla de órgãos e tempo de internação hospitalar (JAMES; ROCKETT, 2018). Dessa forma, as diretrizes recentes *American College of Gastroenterology*, recomendaram contra o uso rotineiro de antibióticos profiláticos em pacientes com PA.

### 12.3 REALIMENTAÇÃO PRECOCE

Estudos recentes evidenciaram que a alimentação precoce não exacerba a inflamação do parênquima pancreático e é realmente benéfica no manejo da PA. Segundo o estudo de James et al. (2018), a nutrição enteral precoce, provavelmente serve para proteger a barreira mucosa do intestino e reduzir a chance de translocação bacteriana. Isso, por sua vez, pode reduzir o risco de desenvolver necrose pancreática e peripancreática infectada. O atraso na alimentação (geralmente definido como > 24 horas)

está associado a taxas mais altas de necrose peripancreática infectada, falência de múltiplos órgãos e pancreatite necrosante total (JAMES; CROCKETT, 2018).

#### 12.4 COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA DE URGÊNCIA

A Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) de urgência é definida como uma abordagem cirúrgica que ocorre nas primeiras 72 horas, sendo indicada para pacientes com colangite aguda, independente da presença de PA de origem biliar. Entretanto, conforme o estudo de James et al. (2018), em pacientes com PA por cálculos biliares que não têm colangite, o papel da CPRE tem sido ainda viés de dúvida e debate. Por conseguinte, a CPRE de urgência normalmente não é recomendada na PA na ausência de colangite aguda.

#### 12.5 COLECISTECTOMIA

Nos casos de PA de etiologia secundária à litíase biliar, a colecistectomia deve ser realizada, com objetivo na prevenção de episódios recorrentes de PA. Pacientes que receberam alta sem colecistectomia têm risco significativo de PA recorrente e/ou colangite (JAMES; CROCKETT, 2018; HECKLER et al., 2020). Portanto, atualmente recomenda-se a colecistectomia na mesma admissão quando a etiologia da PA é determinada como de etiologia por cálculos biliares.

#### 12.6 ACONSELHAMENTO QUANTO AO ÁLCOOL

Segundo estudo de James et al. (2018), em pacientes com um primeiro episódio de PA com histórico de etiologia alcoólica, o aconselhamento quanto à cessão do álcool demonstrou redução nas taxas totais de internação hospitalar e pode reduzir o risco de recorrência de PA (HECKLER et al., 2020). Dessa forma, sempre que possível é recomendado o aconselhamento ao paciente sobre o consumo do álcool e suas consequências.

### 13 CONCLUSÃO

Diante do exposto neste estudo, foi possível concluir que a pancreatite, seja aquela com manifestações leves ou agudas, tem ganhado cada vez mais atenção no campo da pesquisa médica mundial. Desse modo, muitos estudos têm sido realizados nessa área, a fim de elucidar a gama de diferenciações que essa afecção possui. Os estudos

epidemiológicos demonstraram o seu aumento em escala global, nivelando com maior incidência a pancreatite geral como a com mais casos e as pancreatites agudas como uma das mais graves que necessitam de maior atenção e cuidado. Também, demonstrou-se a importância do conhecimento fisiopatológico que essa doença se encontra envolvida, visto que esse conhecimento, atrelado às manifestações clínicas (sinais e sintomas) favorecem um diagnóstico mais assertivo. No campo das pesquisas, durante os últimos anos, uma atenção crescente tem sido dada às atividades metabólicas da microbiota intestinal, que desempenha um papel importante nas atividades metabólicas do corpo humano e tem demonstrado pertinente relação com o desenvolvimento e potencialização da pancreatite, o que urge a necessidade de mais estudos nesse quesito, a fim de averiguar a fundo a real extensão dessa associação. Além disso, ficou nítido a importância do diagnóstico diferencial, haja vista que por meio dele é possível a exclusão de afecções com manifestações clínicas semelhantes. Por fim, notou-se a extrema importância do tratamento da pancreatite, ressaltando-se as variadas modalidades existentes que colaboram para a estabilização e recuperação da saúde do paciente.

## REFERÊNCIAS

- GARBER, A. et al. **Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis.** *Gastroenterology Research and Practice*, v. 2018, p. 1–8, 2018.
- GARG, P. K.; SINGH, V. P. **Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis.** *Gastroenterology*, v. 156, n. 7, p. 2008–2023, maio 2019.
- HECKLER, M. et al. **Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment.** *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 406, n. 3, p. 521–535, 10 set. 2020.
- JAMES, T. W.; CROCKETT, S. D. **Management of acute pancreatitis in the first 72 hours.** *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 34, n. 5, p. 330–335, set. 2018.
- KHATUA, B.; EL-KURDI, B.; SINGH, V. P. **Obesity and pancreatitis.** *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 33, n. 5, p. 374–382, set. 2017.
- MAYERLE, J. et al. **Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis.** *Gastroenterology*, v. 156, n. 7, p. 1951-1968.e1, maio 2019.
- MOGGIA, E. et al. **Pharmacological interventions for acute pancreatitis.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21 abr. 2017.
- ORTIZ MORALES, C. M. et al. **Radiología de la pancreatitis aguda hoy: clasificación de Atlanta y papel actual de la imagen en su diagnóstico y tratamiento.** *Radiología*, v. 61, n. 6, p. 453–466, nov. 2019.
- PAUL, J. **Recent Advances in Diagnosis and Severity Assessment of Acute Pancreatitis.** *Prague Medical Report*, v. 121, n. 2, p. 65–86, 2020.
- PETROV, M. S.; YADAV, D. **Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, n. 3, p. 175–184, 27 nov. 2018.
- RICHARDSON, A.; PARK, W. G. **Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review.** *The Korean Journal of Internal Medicine*, v. 36, n. 1, p. 15–24, 1 jan. 2021.
- SCHIMA, W. et al. **Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation.** *Cancer Imaging*, v. 20, n. 1, 23 jul. 2020.
- SHELTON, C. et al. **Pancreatitis Overview.** *GeneReviews [Internet]*. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle, 13 de mar 2020.
- SIREGAR, G. A.; SIREGAR, G. P. **Management of Severe Acute Pancreatitis.** *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, v. 7, n. 19, p. 3319–3323, 30 set. 2019.
- SUN, H. et al. **MR imaging for acute pancreatitis: the current status of clinical applications.** *Annals of Translational Medicine*, v. 7, n. 12, p. 269–269, jun. 2019.
- YE, S. et al. **Understanding the Effects of Metabolites on the Gut Microbiome and Severe Acute Pancreatitis.** *BioMed Research International*, v. 2021, p. 1–10, 19 out. 2021.