

28

CAPÍTULO

FISIOPATOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA

Samara Rodrigues Bonfim Damasceno

Marielle Pires Quaresma

Deysen Kerlla Fernandes Bezerra

Kaira Emanuella Sales da Silva

Cecilia Mendes Morais de Carvalho

David Neil Criddle

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza

Pedro Marcos Gomes Soares

28.1 ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA

A pancreatite é caracterizada por uma doença inflamatória do pâncreas, causada, dentre outros fatores, pela liberação prematura de enzimas digestivas, afetando o parênquima deste órgão. Os principais fatores etiológicos da pancreatite são os cálculos biliares e o consumo de álcool. O cigarro, entretanto, o diabetes do tipo II, alguns medicamentos ou doenças genéticas, bem como procedimentos como a colangiopancreatografia podem também aumentar a frequência desta condição. A pancreatite se manifesta de duas formas uma aguda e outra crônica (LANKISCH *et al.*, 2015).

Na sua forma aguda, foi responsável no Brasil por mais de 24.908 internações hospitalares em 2011, em que 5,91% vieram a óbito, apresentando gastos em torno de 16 milhões neste ano (IBGE, 2013). A pancreatite aguda é geralmente leve e autolimitada, no entanto, cerca de 20% dos pacientes podem apresentar complicações locais, como necrose e infecção sistêmica através do desenvolvimento da síndrome de disfunção múltipla de órgãos, o que caracteriza a forma grave, ou necrozante da doença. Dados do governo americano de 2009 mostram um aumento do índice de pancreatite aguda que passaram de 13 para 45 por 100.000 habitantes acarretando elevados custos hospitalares (PEERY *et al.*, 2012).

A condição grave da pancreatite tem uma taxa de mortalidade entre 7 e 15%. Esse índice aumenta consideravelmente na presença da síndrome de disfunção múltipla de órgãos. Desta forma, a taxa de mortalidade dos pacientes com pancreatite aguda grave acompanhada por insuficiências respiratória, renal e hepática é de 43%, 63% e 83%, respectivamente (HAJJAR *et al.*, 2012). A pancreatite aguda, devido as suas repercussões sistêmicas e mortalidade, têm sua etiologia e patogenia intensamente investigada em todo o mundo.

Classicamente a pancreatite aguda tem sua fisiopatologia baseada na ativação do tripsinogênio em tripsina no parênquima da celular acinar e essa acumulação de tripsina ativa com vacúolos podem ativar a cascata de enzimas digestivas levando a autodigestão pancreática; contudo, novos caminhos fisiopatológicos surgem; como a sobrecarga tóxica de calcio intracelular nas células acinares induzida por varias toxinas incluindo efeito dos ácidos biliares, os metabolitos oxidativos e nao-oxidativos de alcool; essa condição leva a disfuncao mitocondrial, falha na producao de ATP tendo com conseqüência a morte celular pela via necrotica (MUKHERJEE *et al.*, 2015, WEN *et al.*, 2015).

No caso do ácido biliar, evidências recentes mostram uma ação sobre um receptor plasmático (Gpbar1) acoplado a proteína-G nas células acinares (PERIDES *et al.*, 2010). E para a pancreatite alcoólica seus mecanismos de lesão na célula acinar seria por um efeito tóxico direto. Esse efeito, poderia

ser resultado do metabolismo do álcool nessas células, levando a produção de metabólitos tóxicos como: acetaldeído, etil éster de ácidos graxos e espécies reativas de oxigênio (CRIDDLE 2015). Esses metabólitos podem promover a desestabilização lisossomial e de enzimas pancreáticas, bem como ativação de células estrelares pancreáticas, culminando em autodigestão e inflamação (LANKISCH et al., 2015).

A classificação da pancreatite segue a Classificação de Atlanta de 1992 e revisada em 2012 em que estabelece a pancreatite em leve, moderada e grave. Essa estratificação da classificação se baseia no aparecimento da falência de órgãos e se essa é persistente e a presença de necrose. Pacientes com a classificação de pancreatite grave podem ter os índices de mortalidade em torno de 30%. Para o diagnóstico de pancreatite os principais achados são a presença de dor abdominal, aumento das enzimas pancreáticas (amilase e lipase), e os exames de imagem como a tomografia computadorizada e a ultrasonografia abdominal (BANKS PA et al., 2013).

O tratamento da pancreatite é uma temática complexa, pois, não há uma terapia eficaz com base nos fenômenos fisiopatológicos. Assim, a terapêutica é de suporte e é modificada na medida do agravamento da evolução da pancreatite. Assim, baseia-se na hidratação, analgesia e suporte nutricional nas situações graves. Nas situações mais graves antibioticoterapia, nutrientes funcionais e procedimentos cirúrgicos podem ser indicados (BANKS PA et al., 2013).

Neste capítulo, vamos analisar três aspectos importantes da fisiopatologia da pancreatite aguda envolvidos diretamente no pior prognóstico na evolução dessa fisiopatologia. Os aspectos são: morte celular (necrose), dano remoto pulmonar (complicação sistêmica) e a dor.

28.2 MORTE CELULAR NA PANCREATITE AGUDA

A gravidade da pancreatite aguda correlaciona-se com a extensão e o tipo de lesão e consequente morte celular. Embora múltiplas formas de morte celular existam em condições fisiológicas e patológicas, os tipos mais amplamente estudados no contexto da pancreatite aguda clínica e experimental são a necrose e a apoptose.

A necrose é um processo de autodestruição celular desordenada, caracterizada por mudanças fisiopatológicas graves, incluindo tumefação mitocondrial, ruptura da membrana plasmática, culminando com perda de conteúdos celulares. Este último evento desencadeia a inflamação exsudativa aguda do tecido circundante; subsequente ativação e infiltração de neutrófilos e aumento da ativação de enzimas digestivas intracelulares, com exacerbação da pancreatite. Vários mecanismos participam da regulação do processo de necrose

na PA, tais como o estresse oxidativo, abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial, liberação de catepsinas, bem como os mecanismos mediados pela depleção de ATP; além desses fatores, a elevação anormal e prolongada da concentração de cálcio citosólico tem se mostrado como um evento desencadeante crucial da pancreatite. Elevações sustentadas de cálcio induzidas através da hiperestimulação por ceruleína, sais biliares, metabólitos não-oxidativos do álcool (etil ésteres de ácidos graxos) e ácidos graxos, podem levar à ativação prematura dos grânulos de zimogênio, formação de vacúolo, disfunção mitocondrial e necrose acinar. Em um cenário clínico a extensão da necrose determina a severidade da doença e pior prognóstico (CRIDDLE et al. 2007). Evidências recentes mostram o potencial terapêutico da proteção da função mitocondrial para melhorar a pancreatite aguda. A prevenção da formação do poro de transição de permeabilidade mitocondrial pelo tratamento com inibidores farmacológicos da ciclofilina D melhorou a pancreatite alcoólica em vários modelos experimentais (MUKHERJEE et al., 2015). Ademais, o bloqueio da entrada de cálcio nas células acinares pela inibição da proteína Orai1, preveniu a disfunção mitocondrial e subsequente necrose; tratamento com fármacos inibidores seletivos da proteína Orai1 também protegeram a pancreatite aguda em diversos modelos experimentais (WEN et al., 2015), abrindo perspectiva para ensaios clínicos.

Diferentemente da necrose, a apoptose é um tipo de morte celular programada que envolve uma cascata de eventos, acarretando em última análise na remoção de células mortas do tecido lesado. Esse processo não envolve liberação de conteúdo intracelular e, assim, não provoca inflamação. As alterações morfológicas incluem retraimento celular, vesiculação da membrana, condensação da cromatina, fragmentação do DNA e formação de corpos apoptóticos (KANG et al., 2014). A geração de estresse oxidativa em células acinares promove a morte apoptótica (CRIDDLE et al., 2006) e foi mostrado recentemente pelo grupo de Criddle e colaboradores que as espécies reativas de oxigênio são geradas de forma aguda pela mitocôndria em resposta aos ácidos biliares em células acinares pancreáticas humanas e de roedores, como resultado da sobrecarga de cálcio nessa organela. A consequência da elevação das espécies reativas de oxigênio nestas células é a indução de apoptose, que atua possivelmente como um mecanismo protetor endógeno, com o propósito de evitar a morte por necrose e facilitar sua remoção sem desenvolvimento de inflamação (**Figura 28.1**) (BOOTH et al., 2011).

Dessa forma, o equilíbrio entre os fatores que levam à necrose ou apoptose no âmbito da pancreatite aguda é um fator importante que pode influenciar a sua gravidade, sendo, por esse motivo, alvo de pesquisas nesse campo.

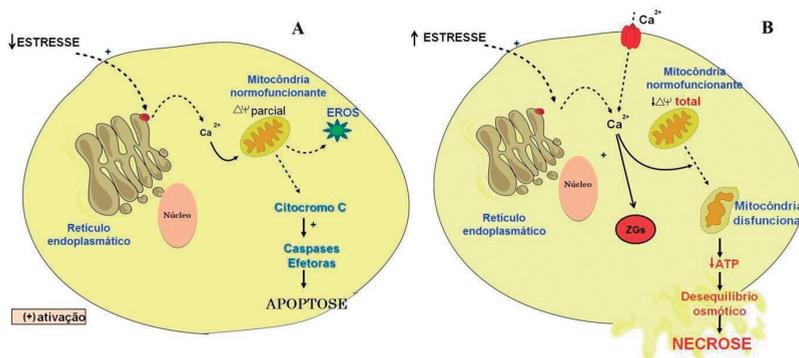


Figura 28.1 – Interação de fatores desencadeantes de morte celular na pancreatite aguda. Na figura A é ilustrado que aumentos oscilatórios dos níveis de Ca^{2+} , desencadeados pela liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático (RE) por estresse moderado à célula, como por exemplo, bile em pequenas quantidades, causa despolarização mitocondrial ($\Delta\Psi$) parcial e promove apoptose, quando fatores adicionais, tais como geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), estão presentes. Entretanto, fatores de estresse mais severos à célula (figura B), como causados por etil ésteres de ácidos graxos, causam depleção dos estoques de Ca^{2+} do RE e sustentadas elevações patológicas de Ca^{2+} , através da entrada extracelular excessiva desse íon, que leva a uma inibição irreversível da função mitocondrial, com depleção de ATP e parada da atividade das bombas de Ca^{2+} que são dependentes de energia, levando a uma ativação prematura das enzimas pancreáticas digestivas, presentes nos grânulos de zimogênio (ZGs). O efeito final destas mudanças é a morte necrótica da célula acinar.

Os ensaios clínicos com antioxidantes tem sido desapontadores, mostrando resultados ambíguos (ARMSTRONG et al., 2013). Um estudo randomizado, duplo-cego, não demonstrou efeito benéfico dos antioxidantes em pacientes com pancreatite aguda (SIRAWARDENA et al., 2007). Mais ainda, o grupo tratado mostrou uma tendência em desenvolver maior dano remoto em órgãos a distância, consistente com a inibição de um mecanismo protetor promovido pela apoptose.

28.3 ALTERAÇÕES PULMONARES NA PANCREATITE

A maioria dos pacientes com pancreatite aguda sofre de uma doença leve e auto-limitada, mas 15-20% dos pacientes desenvolvem a forma grave da doença, com ocorrência da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos. A progressão dos danos locais pancreáticos para uma inflamação sistêmica determina a severidade da doença. Entre as principais características da Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos decorrente de pancreatite aguda incluem-se: insuficiência cardíaca, falência renal, hepática e respiratória, sendo esta última a mais comum e potencialmente mais grave, devido ao desenvolvimento da Lesão Pulmonar Aguda e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ZAHEER et al., 2013).

O pulmão é o principal órgão responsável pelas mortes nos indivíduos com pancreatite aguda. Cerca de 60% dos pacientes com PA desenvolvem complicações pulmonares, que podem variar desde uma leve hipoxemia, derrames pleurais, atelectasias até a SDRA. Estas complicações são responsáveis por até 60% das mortes na primeira semana da doença (CHOOKLIN et al., 2009).

Durante Lesão Pulmonar Aguda e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo citocinas pró-inflamatórias e quimiotáticas, como $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-8, MIP-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-18, atraem neutrófilos para o pulmão; estes, quando ativados, juntamente com os macrófagos residentes, induzem uma cascata inflamatória. Essa cascata estimula ainda mais a quimiotaxia de neutrófilos e promove uma exarcebação da lesão pulmonar, com apoptose e necrose de células epiteliais alveolares. Além disso, os neutrófilos liberam espécies reativas de oxigênio, que aumentam a lesão tecidual, e outras enzimas, como a ciclooxigenase e a lipoxigenase, que ao entrarem em contato com ácidos graxos livres promovem a liberação de prostaglandinas e leucotrienos, produzindo vasoconstrição e broncoconstrição. O dano epitelial promove aumento da permeabilidade da membrana alveolo-capilar, com conseqüente afluxo de líquido rico em proteínas para o interior dos alvéolos, o que pode causar inativação do surfactante. Todo esse processo inflamatório induz alteração alveolar grave, com infiltrado exsudativo, colapso alveolar e queda da complacência pulmonar, prejudicando a troca de gases e levando a deterioração da função pulmonar (Figura 28.2) (ELDER et al., 2012).

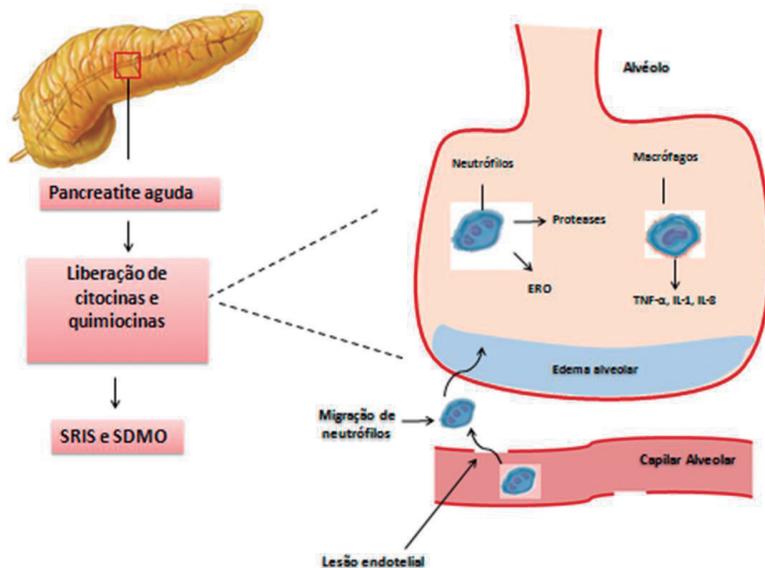


Figura 28.2 – Potenciais mecanismos de LPA decorrente da PA. LPA leva perda da função de barreira do epitélio alveolar e células endoteliais dos capilares pulmonares, ocasionando aumento da permeabilidade da barreira alveolo-capilar, afluxo de fluido rico em proteínas e de células inflamatórias para o interior dos alvéolos, ativação de macrófagos alveolares com liberação de quimioquinas pró-inflamatórias e citocinas, tais como $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 e IL-8 e migração de neutrófilos, com produção de proteases, ERO, citocinas e outros mediadores inflamatórios. Essa cascata de eventos culmina na inativação do surfactante, prejuízo na troca de gases e na função pulmonar.

Os mecanismos envolvidos na lesão pulmonar subsequente à pancreatite aguda grave são complexos e semelhantes à lesão pulmonar que decorre de outras causas, como sepse ou trauma torácico. Ainda não existe um tratamento eficaz dirigido aos mecanismos fisiopatológicos da doença; sendo assim, a intervenção consiste em encaminhamento à Unidade de Terapia Intensiva, monitoração hemodinâmica, estratégias protetoras de ventilação mecânica, controle de infecções e manejo nutricional.

28.4 DOR NA PANCREATITE

A dor é o sintoma mais importante e comum na pancreatite, demonstrada em 90% dos pacientes, sendo geralmente esse sinal o responsável pela busca por assistência médica. Localiza-se, geralmente, no abdômen superior, podendo irradiar-se para a região posterior. Na maioria das vezes, apresenta-se como recorrente, intensa e de longa duração, sendo determinante para a redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos. (SKIPWORTH; SHANKAR; PEREIRA, 2010).

Existem duas hipóteses para explicar a origem da dor na pancreatite. A primeira, com poucas evidências, se refere a uma possível associação entre a dor e hipertensão no ducto pancreático, que levaria a isquemia tecidual, sendo esta responsável pela deflagração da resposta nociceptiva. A segunda, com mais evidências, enfoca a inflamação neurogênica, no qual há lesão local do nervo e, conseqüente, resposta inflamatória (PEZZILLI, R; FANTINI, 2007).

O processamento da dor no pâncreas ocorre em três níveis: periférico, espinal e central. Periféricamente, os aferentes espinhais se encontram no pâncreas, com os corpos celulares no gânglio da raiz dorsal (GRD). As projeções centrais desses neurônios entram na medula espinal, e fazem a conexão sináptica com neurônios de segunda ordem que distribuem informações viscerais em todas as estruturas neuronais centrais, ascendendo por projeções espinhais, chegando por fim aos núcleos talâmicos envolvidos na cognição. Seguido ao processamento das informações, há uma resposta de nervos eferentes, que é mediada pelo Sistema Nervoso Central, podendo ser tanto excitatória como inibitória (BARRETO E SACCONI, 2012).

As terminações nervosas aferentes primárias contêm uma grande variedade de receptores específicos e canais iônicos. Na pancreatite aguda e crônica, a ativação de receptores expressos, periféricamente e na região espinal, tais como receptor vanilóide de potencial transitório do tipo 1, receptor de potencial transitório anquirina 1, receptor ativado por protease tipo 2 e receptores de Bradicinina do tipo 1 e 2, aumentam a sensibilidade à dor. Além disso, a ativação de receptor vaniloide de potencial transitório do tipo 1 e receptor de potencial transitório anquirina 1, leva à liberação de Substância P e do peptídeo relacionado ao gene da

calcitonina que são neurotransmissores essenciais na gênese da inflamação neurogênica e hiperalgesia inflamatória neurogênica. Assim, a modulação da atividade nervosa aferente simpática do pâncreas pode influenciar não apenas a sinalização nociceptiva, mas também o próprio processo inflamatório (**Figura 28.3**) (BARRETO E SACCONI, 2012). Estudo avaliando a expressão gênica de gânglios da raiz dorsal em modelo experimental de pancreatite induzida por ceruleína em camundongos mostrou alterações em vários receptores (receptor de colecistoquinina A, receptor de hidroxitriptamina 1A, 1D e 3A, receptor ligado à trombina e receptor purinérgico P2X2), abrindo possibilidades de modulação de sítios supra-espinais (BAZARGAN et al., 2012).

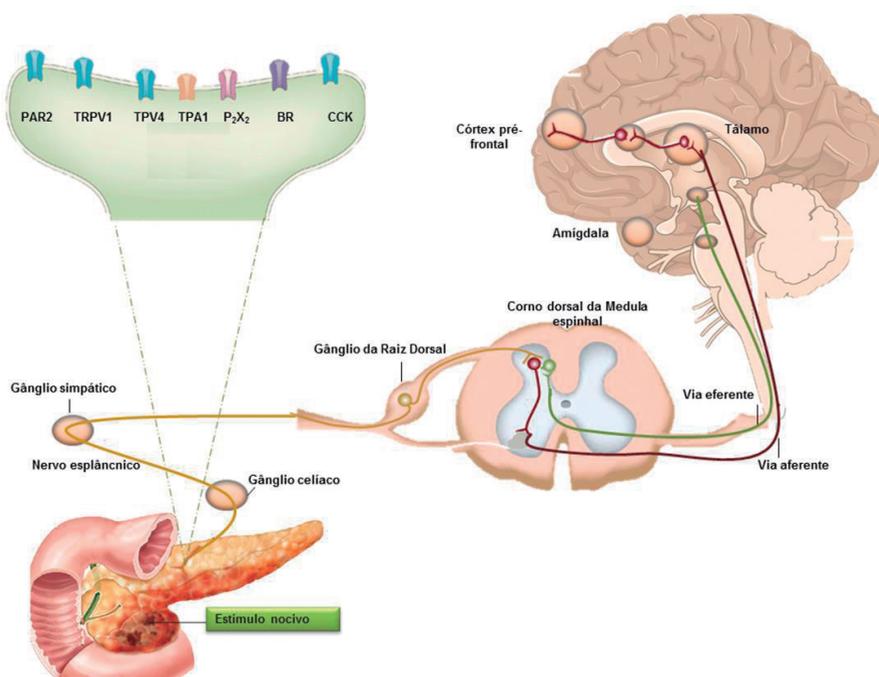


Figura 28.3 – Mecanismo geral de transmissão da dor na pancreatite. Estímulo nocivo é detectado pelas fibras aferentes primárias, seguindo pelo gânglio celiaco através dos nervos esplâncnicos, chegando até o Gânglio da Raiz Dorsal (GRD), com sinapse realizada no corno dorsal da medula espinal. O estímulo é então transmitido via neurônios de segunda ordem até as estruturas do tálamo e córtex pré-frontal onde a dor é processada. Os terminais dos nervos aferentes primários contêm uma variedade de receptores de canais iônicos tais como TRPV1 (receptor vaniloide de potencial transitório do tipo 1), TRPV4 (receptor vaniloide de potencial transitório do tipo 4), TRPA1 (receptor de potencial transitório anquirina 1), PAR2 (receptor ativado por protease tipo 2) P2X2 (receptor de purinérgico inotrópico 2), receptor de CCK (CCKR) e receptor de bradicinina (BR).

A terapêutica para a analgesia na pancreatite aguda inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, para dor de leve à média intensidade e opioides, quando

essa é mais severa. Há, contudo, casos refratários a essas medicações (BANKS, 2010). Associado a isso, ainda há uma grande lacuna no conhecimento acerca do mecanismo da dor visceral, que vem se mostrando com importantes diferenças da dor somática. Atualmente, estão crescendo estudos experimentais buscando a elucidação de alvos farmacológicos envolvidos, para que possa haver uma modulação mais específica e efetiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMSTRONG, J. A.; CASH, N.; SOARES, P. M.; SOUZA, M. H.; SUTTON, R.; CRIDDLE, D. N. Oxidative stress in acute pancreatitis: lost in translation? *Free Radic. Res.* 47(11): 917-33, 2013.
- BANKS, P. A.; BOLLEN, T. L.; DERVENIS, C.; GOOSZEN, H. G.; JOHNSON, C. D. *ET AL.* Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 62: 102-11, 2013.
- BANKS, P. A.; CONWELL, D. L.; TOSKES, P. P. The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* (N Y). 6: 1 e 16, 2010.
- BARRETO, S. G.; SACCONI, G. T. P. Pancreatic nociception e Revisiting the physiology and pathophysiology. *Pancreatology.* 12(2012): 104-112.
- BAZARGAN, M.; HUSSEY, D. J.; SCHLOITHE, A. C.; BLACKSHAW, L. A.; DAVISON, J. S. *et al.* Pain-related gene expression profile during the onset and resolution of caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Pancreatology.* 12(1): 41-3, 2012.
- BOOTH, D. M.; MURPHY, J. A.; MUKHERJEE, R.; AWAIS, M.; NEOPTOLEMOS, J. P.; *et al.* Reactive Oxygen Species Induced by Bile Acid Induce Apoptosis and Protect Against Necrosis in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology.* 140: 2116-2125, 2011.
- CHOOKLIN, S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 8(2): 186-92, 2009.
- CRIDDLE, D. N. The role of fat and alcohol in acute pancreatitis: A dangerous liaison. *Pancreatology.* 15(4 Suppl): S6-S12, 2012.
- CRIDDLE, D. N.; GERASIMENKO, J. V.; BAUMGARTNER, H. K.; JAFFAR, M.; VORONINA, S.; SUTTON, R.; PETERSEN, O. H.; GERASIMENKO,

O. V. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ.* 14: 1285-1294, 2007.

ELDER, A. S.; SACCONI, G. T.; BERSTEN, A. D.; DIXON, D. L. Evaluation of lung injury and respiratory mechanics in a rat model of acute pancreatitis complicated with endotoxin. *Pancreatology.* 12(3): 240-7, 2012. DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.001. Epub 2012 Mar 10.

KANG, R.; LOTZE, M. T.; ZEH, H. J.; BILLIAR, T. R.; TANG, D. Cell Death and DAMPs in Acute Pancreatitis. *Molecular Medicine.* 20: 466-477, 2014.

LANKISCH, P. G.; APTE, M.; BANKS, P. A. Acute pancreatitis. *Lancet.* 21;386(10008): 2058, 2015.

MUKHERJEE, R.; MARENINOVA, O. A.; ODINOKOVA, I. V.; HUANG, W.; MURPHY, J. *et al.* Pancreas Biomedical Research Unit. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut.* 65(8): 1333-46, 2016.

PEERY, A. F.; DELLON, E. S.; LUND, J. *et al.* Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 143: 1179-87, e1-3, 2012.

PERIDES, G.; LAUKKARINEN, J. M.; VASSILEVA, G.; STEER, M. L. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1. *Gastroenterology.* 138(2): 715-25, 2010.

PEZZILLI, R.; FANTINI, L. Antioxidants and Pain Control in Patients with Chronic Pancreatitis: A Never-Ending Story. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 37(1): 3-6, 2007.

SIRIWARDENA, A. K.; MASON, J. M.; BALACHANDRA, S.; BAGUL, A.; GALLOWAY, S. *et al.* Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut.* 56(10): 1439-44, 2007.

SKIPWORTH, J. R.; SHANKAR, A.; PEREIRA, S. P. Managing acute and chronic pancreatitis. *Practitioner.* 254(1733): 23-7, 2, 2010.

WEN, L.; VORONINA, S.; JAVED, M. A.; AWAIS, M.; SZATMARY, P. *ET AL.* Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-Associated Injury of

Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models. *Gastroenterology*. 149(2): 481-92.e7, 2015.

ZAHEER, A.; SINGH, V. K.; QURESHI, R. O.; FISHMAN, E. K. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. *AbdomImaging*. 38(1): 125-36, 2013. DOI: 10.1007/s00261-012-9908-0.

