

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 23

A FISIOPATOLOGIA E OS DESFECHOS CLÍNICOS DA PANCREATITE: UMA REVISÃO NARRATIVA COM ABORDAGEM TEÓRICO-REFLEXIVA SOBRE IMPACTOS AGUDOS E CRÔNICOS

FRANCIS MARCOS BEDIN¹
JOÃO VICTOR BASSAN DO NASCIMENTO¹
FÁBILA FERNANDA DOS PASSOS DA ROSA²

1. Discente – Centro Universitário da Fundação Educacional de Brusque - UNIFEDE.
2. Docente – Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.

Palavras-chave: Pancreatite; Inflamação Pancreática; Complicações.

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda é uma condição inflamatória potencialmente grave que afeta o pâncreas, sendo predominantemente desencadeada por cálculos biliares e pelo consumo excessivo de álcool. Outras causas incluem o uso de determinados medicamentos, hipertrigliceridemia, infecções e, menos frequentemente, trauma abdominal. Clinicamente, manifesta-se por dor abdominal intensa, de característica lancinante ou em faixa, frequentemente localizada no epigástrio, podendo irradiar para as costas. Esses sintomas são frequentemente acompanhados por náuseas, vômitos persistentes (LOUNINE *et al.*, 2024).

Atualmente, estima-se que a taxa média anual de crescimento de casos de pancreatite aguda esteja em 3,07%, sendo América do Norte e Europa as regiões mais afetadas, estes dados são explicados pela exposição aos fatores de risco como doenças biliares e ao uso de álcool. Diante disso, o aumento na incidência de pancreatite aguda impõe desafios crescentes aos sistemas de saúde, como o aumento nos custos hospitalares e na carga de doenças relacionadas a fatores de risco como o envelhecimento da população, obesidade e consumo excessivo de álcool (IANNUZZI *et al.*, 2022).

A pancreatite geralmente se apresenta como um quadro leve, autolimitado, com resolução em cerca de uma semana e taxa de mortalidade aproximada de 1,5%. Entretanto, em casos mais graves, pode haver desfechos desfavoráveis, como resposta inflamatória sistêmica, infecção pancreática, necrose e falência de órgãos, resultando em óbito em 5 a 17% dos casos. As complicações locais incluem pseudocisto pancreático, derrame pleural, coleção peritoneal e necrose pancreática, enquanto as complicações sistêmicas envolvem falências orgânicas únicas ou múltiplas. Além dessas complicações em um

contexto agudo, a pancreatite aguda pode evoluir para um quadro crônico, devido à inflamação e autodigestão que resulta em fibrose e atrofia do órgão, culminando com a falência endócrina do órgão (LOUNINE *et al.*, 2024; SANTOS *et al.*, 2024).

Portanto, a pancreatite aguda está associada a diversas complicações. O processo inflamatório intenso e a autodigestão tecidual comprometem as funções do órgão e favorecem a evolução para quadros graves, como a falência múltipla de órgãos. A compreensão dos mecanismos subjacentes a essas complicações é essencial para desenvolver estratégias de prevenção e manejo mais eficazes, especialmente frente ao aumento da incidência global da condição.

O objetivo deste estudo foi compreender os mecanismos fisiopatológicos da pancreatite aguda e sua relação com os principais desfechos clínicos associados à doença, analisando tanto as complicações agudas, como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, a formação de pseudocistos e a necrose pancreática, quanto as repercussões crônicas, incluindo a insuficiência pancreática exócrina e endócrina, bem como seus impactos na qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, de abordagem teórico-reflexiva, fundamentada na análise crítica de produções científicas relacionadas à pancreatite aguda, seus mecanismos fisiopatológicos, complicações locais e sistêmicas, bem como suas possíveis repercussões crônicas sobre a função pancreática. A construção do estudo teve origem nas discussões desenvolvidas no âmbito da Liga Acadêmica de Fisiopatologia do Curso de Medicina do Centro Universitário de Brusque (UNIFEBE), a partir da necessidade de compreender, de maneira integrada, como os

processos inflamatórios pancreáticos podem evoluir para diferentes desfechos clínicos.

Para a elaboração do artigo, foram consultados artigos científicos, revisões de literatura e materiais acadêmicos que abordassem aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos da pancreatite, priorizando publicações com relação direta ao tema proposto. A seleção do material ocorreu de forma intencional, considerando a pertinência dos estudos para a discussão dos principais mecanismos envolvidos na ativação precoce das enzimas pancreáticas, na autodigestão tecidual, na resposta inflamatória sistêmica e no desenvolvimento de complicações como pseudocistos, necrose pancreática, insuficiência pancreática exócrina e diabetes mellitus pancreatogênico.

A análise dos materiais foi realizada de maneira descritiva e interpretativa, buscando estabelecer relações entre os achados da literatura e os desfechos clínicos observados na evolução da doença. O texto foi organizado em seções temáticas, contemplando inicialmente a contextualização da pancreatite aguda, seguida pela discussão dos mecanismos fisiopatológicos e, posteriormente, pela análise das complicações agudas e crônicas. Por se tratar de um estudo teórico, baseado exclusivamente em dados secundários disponíveis na literatura científica, não houve participação de seres humanos, coleta de dados primários ou necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da pancreatite aguda

A fisiopatologia da pancreatite aguda apresenta um início caracterizado por uma resposta inflamatória mediada principalmente pelo sistema imunológico inato. Os macrófagos e neutrófilos desempenham papel central, regulando

positivamente a expressão de moléculas de adesão como a P-selectina e a ICAM-1, o que intensifica a atividade inflamatória no tecido pancreático. Essa resposta local não apenas reflete o início de um processo patológico, mas também evidencia a capacidade do organismo de mobilizar seus sistemas de defesa para lidar com a lesão tecidual (MIHOC *et al.*, 2024).

Ao aprofundarmos o papel dos neutrófilos nesse processo, é possível observar como as armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) emergem como estruturas multifuncionais. Elas não apenas ativam o tripsinogênio por meio da via STAT3, mas também ampliam a resposta inflamatória ao promover a produção de quimiocinas, como MIP-2/CXCL2, e intensificam o recrutamento de neutrófilos. Além disso, as NETs possuem um impacto citotóxico direto sobre as células acinares, agravando o dano tecidual. Em um nível sistêmico, as NETs elevam mediadores inflamatórios, como IL-6 e HMGB1, contribuindo para complicações sistêmicas e reforçando a complexidade e a gravidade da pancreatite aguda (MIHOC *et al.*, 2024).

Em uma situação fisiológica, as enzimas pancreáticas somente seriam ativadas no lúmen intestinal pelo contato com as enterocinases do epitélio sendo o tripsinogênio, precursor da tripsina, o primeiro a ser ativado. Porém, na pancreatite, esse curso não é obedecido e, normalmente por obstrução, essa enzima acaba sendo ativada prematuramente, assim convertida em tripsina no tecido pancreático. Essa ativação intracelular inicia um ciclo de autodigestão no órgão, que se torna ainda mais destrutivo pela ativação subsequente de outras enzimas pancreáticas. O resultado imediato é a morte celular, com liberação de mediadores inflamatórios. (FERREIRA *et al.*, 2023).

Outro ponto importante referente a fisiopatologia da pancreatite é a hipótese em relação a

falha nos mecanismos protetores das células acinares, como os inibidores de proteases, que não conseguem conter a ativação prematura de tripsina. Essa deficiência permite a ativação desenfreada dos zimogênios, levando à autodigestão não apenas intra, mas também peripancreática. O progresso da PA parece depender do equilíbrio entre proteases ativas e inibidores de proteases, mas os fatores que desencadeiam essa ativação inicial ainda não são completamente compreendidos (BENDICHO *et al.*, 2010).

Em relação aos fatores de risco, a principal causa envolve a obstrução dos ductos pancreáticos ou do ducto colédoco pela formação de cálculos da vesícula biliar, etapa crucial para que a ativação do tripsinogênio ocorra dentro do órgão. Além disso, pela obstrução passa ocorrer um aumento da pressão intraductal que resulta em dano direto às células acinares por isquemia. O segundo ponto que vale destaque é o consumo de álcool, o uso excessivo da substância, mais prevalente em homens, que se caracteriza por um dano direto às pâncreas exócrino, proveniente da atividade dos radicais livres, gerados pelo metabolismo de etanol, que resulta no aumento da atividade inflamatória (ANDRADE *et al.*, 2024).

Desfechos clínicos provocados pela pancreatite aguda

Uma das complicações mais comuns que afetam cerca de 30% dos pacientes que desenvolvem um quadro de pancreatite agudas graves são as coleções líquidas agudas. Majoritariamente os casos de coleções acometem de forma peri-pancreática, mas podem surgir mesmo intrapancreaticamente. Em média, metade dos casos de coleções possuem uma regressão espontânea sendo que os demais casos podem evoluir para necrose pancreática ou a formação de pseudocistos (MALAQUIAS, 2008).

O pseudocisto pancreático é uma complicação que precisa em média de 4 a 6 semanas para sua formação, não causando sinais clínicos de infecção, podendo evoluir de um quadro de coleção líquida aguda ou de um processo de necrose pancreática. Pode ser definido por uma cavidade cística conectada ao pâncreas por tecido inflamatório, caracterizada pela ausência de camada epitelial e revestida por tecido de granulação ou fibrose, contendo em seu interior suco pancreático ou líquido com alta concentração de amilase (MALAQUIAS, 2008).

As coleções necróticas agudas (CNA) são formações desorganizadas de fluido e detritos necróticos, que surgem nas primeiras quatro semanas de evolução da pancreatite necrotizante (PN). Geralmente múltiplas, essas coleções localizam-se preferencialmente no pequeno omento e no espaço pararrenal anterior, podendo estender-se até as paredes laterais da cavidade pélvica. A necrose pancreática ou peripancreática, que corresponde a áreas de tecido inviável, frequentemente contendo necrose gorda, pode evoluir para formar pseudoquistos ou fibrosar. Classificada como estéril ou infectada, apresenta riscos diferenciados: enquanto a necrose infectada está associada a uma mortalidade alta, variando de 40% a 70%, a necrose estéril, sem infecção bacteriana, tem uma mortalidade significativamente menor, estimada entre 0% e 11% (MALAQUIAS, 2008; PEIXOTO, 2019).

Outra complicação comum da pancreatite aguda grave é a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) que se explica pela atividade inflamatória intensa. Como já citado, uma série de citocinas pró-inflamatórias participam do processo, além do estresse oxidativo que também se faz presente no curso grave da doença. Os níveis de interleucina-1 β (IL-1 β) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), assim

como de seus RNAs correspondentes, aumentam durante a evolução da pancreatite aguda (PA). Esses marcadores inflamatórios desempenham papel crucial na amplificação da resposta inflamatória, contribuindo significativamente para o desenvolvimento e propagação da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) (CARNEIRO; SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

O TNF- α desempenha um papel central na SIRS, atuando como um mediador inflamatório responsável por efeitos como febre, anorexia, choque, aumento da permeabilidade capilar, intensificação da atividade citotóxica dos leucócitos e maior função das células natural killer. No entanto, ele não age isoladamente, sendo acompanhado por outras citocinas importantes, como IL-1 β , IL-6 e IL-8, que também contribuem para o processo inflamatório. Esse quadro inflamatório provoca alterações na permeabilidade capilar, resultando em edema tecidual e comprometimento da microcirculação pancreática, levando a hipóxia tissular, isquemia e à necrose, como já mencionado (CARNEIRO; SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

A pancreatite impacta tanto as funções exócrinas quanto endócrinas do pâncreas, resultando em consequências metabólicas significativas. A insuficiência pancreática exócrina, decorrente do avanço da fibrose e da necrose pancreática cujo processo fisiopatológico já foi descrito, compromete gravemente a digestão e a absorção de nutrientes, levando a má absorção, perda de peso e desnutrição (BRAGA *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2024).

No âmbito endócrino, a destruição progressiva das ilhotas de Langerhans prejudica a produção de insulina e outros hormônios pancreáticos, como glucagon e polipeptídeo pancreático. Essa disfunção contribui para a resistência e deficiência de insulina, levando ao diabetes mellitus pancreatogênico, caracterizado como

diabetes do pâncreas exócrino. Esse tipo de diabetes inclui subtipos relacionados a condições como pancreatite crônica, câncer pancreático e fibrose cística (BRAGA *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A pancreatite aguda constitui uma condição inflamatória de elevada relevância clínica, cuja apresentação pode variar desde formas leves e autolimitadas até quadros graves, marcados por intensa resposta inflamatória, complicações locais e repercussões sistêmicas potencialmente fatais. Sua fisiopatologia está diretamente relacionada à ativação precoce de enzimas pancreáticas, especialmente o tripsinogênio, que desencadeia um processo de autodigestão tecidual, lesão acinar e liberação de mediadores inflamatórios. Esse mecanismo inicial, quando associado a fatores como obstrução ductal, litíase biliar, consumo excessivo de álcool e falhas nos mecanismos protetores celulares, favorece a progressão da doença e amplia o risco de desfechos desfavoráveis.

A análise dos mecanismos envolvidos permite compreender que a gravidade da pancreatite não se limita ao dano pancreático local, mas resulta de uma complexa interação entre inflamação, disfunção microcirculatória, hipóxia, isquemia e necrose tecidual. Nesse contexto, complicações como coleções líquidas, pseudocistos e necrose pancreática representam importantes desdobramentos locais da doença, podendo demandar acompanhamento prolongado e intervenção especializada. Além disso, a resposta inflamatória sistêmica, mediada por citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, contribui para o desenvolvimento da SIRS, falência orgânica e aumento da morbimortalidade nos casos graves.

Outro aspecto relevante refere-se às repercussões crônicas decorrentes da lesão pancreática persistente. A progressão para fibrose, atrofia e perda funcional do tecido pancreático pode comprometer tanto a função exócrina quanto a endócrina do órgão. A insuficiência pancreática exócrina manifesta-se por prejuízo na digestão e absorção de nutrientes, favorecendo perda ponderal, má absorção e desnutrição. Já o comprometimento endócrino, decorrente da destruição progressiva das ilhotas pancreáticas, pode culminar no desenvolvimento de diabetes mellitus pancreatogênico, condição que impacta diretamente a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes.

Dessa forma, compreender a fisiopatologia da pancreatite aguda e sua relação com os desfechos clínicos é fundamental para a identificação precoce de sinais de gravidade, adequada estratificação de risco e definição de condutas terapêuticas oportunas. O reconhecimento dos mecanismos inflamatórios, locais e sistêmicos, permite não apenas melhorar o manejo da fase aguda, mas também prevenir complicações tardias e sequelas funcionais. Assim, a pancreatite deve ser compreendida como uma condição dinâmica e multifatorial, cuja abordagem exige atenção clínica contínua, suporte adequado e integração entre diagnóstico precoce, tratamento individualizado e acompanhamento das possíveis repercussões crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, V.A.A. *et al.* Pancreatite aguda: mecanismos fisiopatológicos e diagnósticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 1067, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p1067-1080.
- BENDICHO, M.T. *et al.* Pancreatite aguda e o imunologista. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 9, p. 69, 2010.
- BRAGA, W.G. *et al.* Pancreatite: fisiopatologia, diagnóstico e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, p. 34311, 2022. doi: 10.34117/bjdv8n5-109.
- CARNEIRO, M.C. & BATISTA, R.S. O mosaico patogênico da pancreatite aguda grave. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, v. 31, p. 391, 2004. doi: 10.1590/S0100-69912004000600011.
- FERREIRA, E.M. *et al.* Fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 23, 212926, 2023. doi: 10.25248/reamed.e12926.2023.
- IANNUZZI, J.P. *et al.* Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, v. 162, p. 122, 2022. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
- LOUNINE, J.P. *et al.* Epidemiology, pathophysiology and management of acute pancreatitis: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 13, e2913445494, 2024. doi: 10.33448/rsd-v13i4.45494.
- MALAQUIAS, A.R.S.P. *Complicações da pancreatite aguda [dissertação]*. Covilhã: Universidade da Beira Interior, 2008.
- MIHOC, T. *et al.* Morfologia pancreática, imunologia e patogênese da pancreatite aguda. *Biomedicines*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/biomedicines12112627.
- PEIXOTO, A.I.L.G. *Abordagem às complicações locais da pancreatite aguda [dissertação]*. Covilhã: Universidade da Beira Interior, 2019.
- SANTOS, A.B.N. *et al.* Manifestações clínicas da pancreatite aguda: uma revisão narrativa de literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, p. 233, 2024. doi: 10.51891/rease.v10i1.12899.
- SILVA, A.C.B. *et al.* Pancreatite crônica: epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas. *Brazilian Journal of Health and Biological Science*, v. 1, 2024.