O MOSAICO PATOGENICO DA PANCREATITE AGUDA GRAVE

THE PATHOGENIC MOSAIC OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Márcio Cavalcante Carneiro, ACBC-RJ¹; Rodrigo Siqueira-Batista²

RESUMO: A pancreatite aguda tem sido alvo de grandes discussões que vão desde o entendimento de sua fisiopatologia até a investigação de novas modalidades terapêuticas. Reconhece-se que a necrose pancreática e a falência orgânica múltipla — mormente associadas à infecção — representam os principais fatores determinantes da evolução para o óbito, mas, apesar dos grandes avanços em seu estudo, a doença permanece como um desafio para o clínico e o cirurgião. Deste modo, um melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia pode ser a chave para um tratamento mais eficaz, principalmente em relação às formas graves, cuja letalidade ainda encontra-se substancialmente elevada. Baseado nestas considerações, o presente trabalho tem por objetivo a revisão bibliográfica da fisiopatologia, dos fatores patogênicos envolvidos na história natural da pancreatite aguda grave e dos eventos associados à síndrome da resposta inflamatória sistêmica e à sepse, esboçando-se assim o mosaico patogênico desta importante condição (*Rev. Col. Bras. Cir.* 2004; 31(6): 391-397).

Descritores: Pancreatite; Doença aguda; Pancreatite necrosante aguda; Síndrome séptica.

INTRODUÇÃO

Em moléstias agudas, não é aconselhável prognosticar a morte ou a recuperação.

Hipócrates de Cós

Há aproximadamente um século vem sendo dada grande atenção ao entendimento da fisiopatologia, do diagnóstico, da classificação e do tratamento da pancreatite aguda (PA). Obviamente, durante este período, grandes avanços foram obtidos, com base em observações clínicas, estudos experimentais e na criação de novos recursos de investigação. Isto resultou em uma melhor compreensão da moléstia, com conseqüente diminuição das taxas de letalidade.

Apesar da grande evolução nos conhecimentos acerca da PA, muitas interrogações permanecem sem resposta, principalmente em relação à fisiopatologia, visto que há desencadeamento de processos ainda pouco entendidos, os quais convergem para um mecanismo central - independente da etiologia -, caracterizado pela ativação de enzimas pancreáticas, com conseqüente emergência de autodigestão tissular e inflamação local. Todo este mosaico patogênico deságua na cascata de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (Quadro 1)¹⁻³. Também não é ainda possível entender o porquê de um certo número de pacientes evoluir com formas graves de doença e outros não.

Com base nestas considerações, o presente trabalho tem por escopo a revisão bibliográfica da fisiopatologia e dos mecanismos relacionados à resposta inflamatória sistêmica e à falência orgânica associadas a pancreatite agu-

da grave (PAG), tomando como ponto de partida um breve comentário histórico à moléstia.

AS 'ORIGENS'

O relato mais antigo de PA deve-se ao cirurgião Francês Ambrose Paré ^{apud4,5}, em 1579. A partir de então, numerosas descrições foram realizadas ao longo dos dois séculos seguintes, as quais enfatizaram aspectos da anatomia, histologia e fisiologia do pâncreas, bem como das condições mórbidas que o acometem⁴.

O sistema ductal pancreático foi descrito por Wirsung, em 1641, o qual é responsável pela condução das enzimas pancreáticas na sua forma inativa até o trato gastrointestinal, onde as mesmas são ativadas para exercerem sua função^{5,6}.

Em 1856, Ancelet^{apud3} apresentou a descrição patológica da PA, da necrose e do abscesso pancreático. Vinte e seis anos depois, Balser^{apud4,5} descreveu a necrose gordurosa peripancreática, questionando a sua relação com a inflamação do pâncreas.

A partir deste momento, relatos clínicos e patológicos das várias formas de PA foram feitos por Senn, em 1886, e Fitz, em 1889^{apud3,5}. Em 1890, Langerhans^{apud4} confirmou a associação da necrose gordurosa com a PA.

Opie^{apud6}, em 1901, observou que muitos pacientes com PA letal apresentavam, durante a autópsia, cálculo biliar impactado no ducto biliar comum, acreditando que o mesmo fazia a bile migrar para o ducto pancreático, fundamentando a "teoria do canal comum" como um mecanismo na provável gênese da pancreatite.

1. Médico Cirurgião do Serviço de Emergência, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ; Médico do Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Municipal Souza Aguiar – (SMS-RJ); Mestre em Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
2. Professor Titular de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Teresópolis, Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO); Professor Titular de Filosofia, Curso de Graduação em Ciência da Computação – FESO; Coordenador do Núcleo de Estudos em Filosofia e Saúde (NEFISA) – FESO; Médico da Comissão de Bioética e do Serviço de Clínica Médica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ; Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Mestre em Filosofia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio); Doutorando em Ciências, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Recebido em 30/04/2004

Aceito para publicação em 14/09/2004

Termo	Conceito
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica é uma resposta inespecífica do organismo a várias agressões $\frac{3}{4}$ infecção, queimaduras, pancreatite aguda, trauma e outras. São necessárias duas das seguintes condições: Temperatura $> 38,0^{\circ}\text{C}$ ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$ Frequência cardíaca > 90 bpm Frequência respiratória > 20 irpm ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg Leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de bastões
Sepse	SIRS desencadeada por infecção bacteriana, viral, fúngica ou parasitária.
Hipotensão	Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou uma redução de 40 mmHg da pressão “basal”.
Sepse grave	Aquela associada com disfunção orgânica, hipoperfusão tissular ou hipotensão arterial.
Choque séptico	Hipotensão / hipoperfusão tecidual (que, entre outros, inclui acidose láctica, oligúria e disfunção do nível de consciência) ocasionadas por sepsis. Pode ser <i>precoce</i> quando dura menos de uma hora (por resposta ao tratamento preconizado) ou <i>refratário</i> , com duração maior que uma hora (após 500ml soro fisiológico em 30 minutos e uso de aminas vasoativas).
Disfunção orgânica múltipla	Alterações da função de órgãos de um enfermo grave, de modo que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção terapêutica.

Quadro 1 - Definições úteis ao entendimento da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), da sepsis e de suas complicações.

Outro ponto que mereceu atenção dos estudiosos foi a classificação da pancreatite. Em um primeiro momento, os agrupamentos foram baseados em achados cirúrgicos ou autópsias, como disposto por Lagerlof, em 1942, e por Blumenthal, em 1959^{apud}3. Estes conceitos foram firmados em 1965, no primeiro simpósio de Marseille. Neste evento ficou definido que a PA era subdividida em aguda e recorrente, porém, clinicamente, esta classificação mostrou-se pouco prática, pois dependia do tecido para avaliação histológica, não sendo possível a demarcação daqueles eventos que não eram submetidos à cirurgia, ou naqueles em que não se realizava a autópsia - empregada nos casos de evolução fatal.⁴

A tentativa de classificar clinicamente o paciente com PA e o reconhecimento de sua potencial gravidade foi enfatizado por Ranson⁷, em 1974. Em 1983 define-se a classificação de Cambridge que dividia a pancreatite em leve e grave, caracterizando-se esta última pela existência de falência multissistêmica ou complicações locais (precoces ou tardias).⁴ No ano seguinte ocorreu o segundo simpósio de Marseille (1984), no qual foi estabelecida uma classificação a partir de tecidos obtidos em cirurgia, estratificando a PA em necrótica, hemorrágica ou pseudocisto, sem que tivessem sido definidos, todavia, estes conceitos.³ Na década de 80, Bhler *et al* ⁸, estabeleceram que a necrose pancretica era o principal determinante da gravidade clnica e da mortalidade.

Claramente, a desvantagem dos sistemas baseados nos achados patolgicos est na necessidade de tecido pancretico e avaliao histolgica para confirmao, o que no uma situao freqente na prtica clnica. Em contraste, os sistemas baseados em aspectos clnicos no necessitam de confirmao histolgica, sendo de mais fcil aplicabilidade no dia a dia dos profissionais que assistem estes pacientes.

Com isto em mente, Beger⁹ props, em 1991, um esquema de classificao morfolgica e bacteriolgica que

dependia da realizao da tomografia computadorizada para definir os aspectos morfolgicos, alm da puno por agulha fina para definir a classificao bacteriolgica como infectada ou no.

Desta forma, segundo Beger, a PA era dividida em: intersticial (edematosa); necrosante (que poderia ser estril ou infectada); abscesso, e finalmente pseudocisto. Esta classificao ficou conhecida como classificao de Ulm para PA⁹.

Em 1992, um consenso entre os principais estudiosos no assunto - durante o simpsio de Atlanta - definiu que a PA leve era a forma da doena caracterizada por edema intersticial do pncreas, eventualmente com reas microscpicas de necrose parenquimatosa associada ou no necrose gordurosa peripancretica, podendo ser acompanhado por disfuno orgnica mnima, com recuperao entre 48 e 72 horas⁴. Na PAG, h o desenvolvimento de necrose pancretica que expressa clinicamente atravs de falncia orgnica - ainda que disfunes orgnicas possam estar presentes ainda no incio do processo, antes mesmo do estabelecimento da necrose^{3,4}. Outras complicaes locais podem estar presentes como o abscesso pancretico ou pseudocisto. As alteraes clnicas decorrentes da necrose pancretica so caracterizadas pela presena de trs ou mais crterios de Ranson ou oito ou mais pontos pelo escore APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)².

Desta forma, quando se fala em PA leve ou grave, a delimitao se refere aos crterios de Atlanta, os quais tm o papel de unificar a linguagem acerca desta complexa doena.

A CAIXA DE PANDORA: PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

Por suas implicaes clnico-cirrgicas e pelo grande potencial de morbidade, ser dada primazia, nesta discusso,

Grupos Etiológicos	Evento Desencadeador	Comentários
Metabólicos	Álcool Dislipidemia Hipercalcemia Fármacos	Alcoolismo agudo e crônico Hipertrigliceridemia Por exemplo, no hiperparatireoidismo <i>Associação definida:</i> ácido valpróico, azatioprina, bumetamida, citarabina, didesoxinosina (ddI), diuréticos tiazídicos, estrogênios, furosemida, l-asparaginase, metronidazol, pentamidina, sulfonamidas, tetraciclina e 6-mercaptopurina. <i>Associação provável:</i> acetaminofeno, ácido etacrínico, antiinflamatórios não-esteroidais, cimetidina, clortalidona, eritromicina, fenformina, inibidores da ECA, metildopa, metronidazol, nitrofurantoína e salicilatos
	Venenos animais Tóxicos Gestação	Escorpionismo (<i>Tityus trinitatis</i>) Metanol, inseticidas organofosforados, cocaína Na esteatose hepática gestacional aguda (mas também muito relacionada à colelitíase – cerca de 80-90% dos casos)
Mecânicos	Colelitíase Pós-operatória Trauma	Em muitas séries é a principal causa de pancreatite aguda Cirurgias gástricas e das vias biliares Importante causa de pancreatite aguda na infância (mormente traumatismo abdominal fechado)
	Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada (CPER) Tumor de pâncreas Obstrução duodenal	Especialmente exames manométricos do esfíncter de Oddi Uma das causas de pancreatite aguda recorrente Dificuldade de drenagem do esfíncter de Oddi por doença de Crohn ou divertículo duodenal
Infecciosos	Vírus Bactérias	Caxumba, Enterovírus, vírus das hepatites A e B <i>Campylobacter</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp, <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , <i>Salmonella</i> spp
	Helminhos	<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Clonorchis sinensis</i>
Vasculares	Estado de isquemia-hipoperfusão	Pós-operatório de cirurgia cardíaca
	Aterosclerose Aneurismas Vasculites	Por embolização Localizados no eixo celíaco/artéria hepática Panarterite nodosa, lupus eritematoso sistêmico, angiíte necrosante, púrpura trombocitopênica trombótica
Idiopático	Não defenido	Na maioria das séries estudadas representa menos de 10% dos casos

Quadro 2 - Etiologias da pancreatite aguda.

à PAG, condição marcada pelo desenvolvimento de necrose pancreática, cuja expressão clínica mais relevante é a falência orgânica múltipla^{10,11}.

Um fato bem estabelecido na patogênese da PA é a existência de um deflagrador - a exposição a um fator causal - o qual desencadeia uma série de eventos que culminam com a inflamação do pâncreas. Os principais fatores sabidamente envolvidos no desencadeamento da PA incluem cálculo biliar, ingestão de álcool, medicamentos, toxinas (veneno de escorpião), trauma, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), cirurgia biliar e gástrica, infecções (vírus, *Mycobacterium tuberculosis*, helmintos), estenose ou disfunção do esfíncter de Oddi, tumores que obstruem o ducto pancreático, pré-disposição familiar e má formação (pâncreas *divisum*) (Quadro 2)^{3,4,12-18}.

Apesar deste reconhecimento causal, uma questão permanece não respondida: como fatores tão diferentes podem confluir para uma via comum? O estado atual da arte está longe de permitir respostas seguras acerca deste ponto. Logo, os mecanismos que estes deflagradores evocam na gênese da PA, não passam de hipóteses, em busca de confirmação.

A idéia mais aceita estabelece que, após a ocorrência do episódio desencadeador, uma série de eventos ocorrem para que haja a inflamação do pâncreas¹⁹. Estes podem ser divididos em fases precoce e tardia. Num primeiro momento surgem alterações na célula acinar, as quais culminam com ativação precoce do zimogênio localizado intracelularmente. Acredita-se, ainda, que não basta apenas a ativação enzimática, mas também a retenção de enzimas ativadas - dificultando a liberação destas - decorrente de alterações no citoesqueleto

apical da célula acinar^{2,3,9,20}. Os eventos celulares ocorrem minutos após a exposição ao fator causal, tendo sido demonstrado que os peptídeos da ativação do tripsinogênio são gerados num compartimento distinto, dentro da célula, e precocemente no início da pancreatite^{3,16,21-24}.

A lesão celular pelas enzimas ativadas aciona a liberação de substâncias (citocinas) que ativam o sistema complemento e as plaquetas, além de atraírem neutrófilos e propiciarem a formação de radicais livres de oxigênio, iniciando assim um processo inflamatório local, o qual leva à alteração de permeabilidade capilar, contribuindo para formação de edema^{25,26}. Uma vez na circulação sistêmica, estas substâncias desencadeiam uma resposta inflamatória global em questão de horas - pela amplificação da resposta inflamatória inicial - havendo, então, agravamento da inflamação pancreática e dos tecidos adjacentes, além do surgimento de manifestações como taquicardia, febre e hipotensão^{20,27,28}.

Uma série de células e de moléculas participam do intrincado processo inflamatório na PA grave^{29,30}. Evidências clínicas e experimentais tem demonstrado que as citocinas pró-inflamatórias e o estresse oxidativo estão criticamente implicados na patogênese da PA grave³¹. Os níveis de interleucina-1 β (IL-1 β), e de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) - e do seu RNA correspondente - se elevam durante a evolução da PA, podendo representar importantes mediadores na propagação da SIRS^{29,31,32}. O TNF- α estimula leucócitos e o endotélio vascular a liberar outras citocinas (bem como mais TNF- α), a expressar moléculas de adesão na superfície celular e a aumentar o *turnover* de ácido aracdônico. Embora o TNF- α seja um mediador central na patogênese da SIRS (promovendo febre, anorexia, choque, extravasamento capilar, intensificação da citotoxicidade dos leucócitos e da função das células *natural killer*, entre outros efeitos) é apenas uma das várias citocinas que contribuem para o processo, onde outros mediadores também têm um papel fundamental. Ademais, moléculas como IL-6, IL-8, IL-12, a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), o fragmento C5a do sistema complemento, ICAM-1 (molécula de aderência intercelular 1), a substância P e o PAF (fator ativador de plaquetas), também se encontram em níveis séricos mais altos na PA grave, concorrendo para (1) liberação de histamina (por basófilos e mastócitos), (2) indução da síntese de proteínas de fase aguda, (3) quimiotaxia de monócitos e neutrófilos, (4) adesão destas últimas células ao endotélio, (5) ativação de monócitos e macrófagos — neste âmbito há participação do NF-kappa-B (fator nuclear kappa-B), enquanto mediador da transcrição de inúmeras citocinas, como o demonstrado em algumas investigações — e (6) estimulação da angiogênese, entre outros efeitos biológicos^{22,24,33-36}.

A despeito do estado de inflamação expresso nestes perfis de citocinas, estudos tem demonstrado a ocorrência de um certo grau de imunossupressão nos enfermos com PA, a qual parece estar implicada — juntamente com outros fatores — na maior susceptibilidade às infecções e sepse³⁷.

O processo inflamatório gera alteração da permeabilidade capilar, evoluindo com edema tissular além de alterações na microcirculação pancreática, levando a hipóxia

tissular, isquemia e necrose inicialmente da gordura interlobular e peripancreática. Há evolução, posteriormente, para lesão e destruição tissular nos lóbulos pancreáticos periféricos e dos ductos pancreáticos, caracterizando a necrose pancreática, que pode envolver também vasos e gerar hemorragia ou trombose²⁰. Uma vez instalada a necrose pancreática, a repercussão clínica é evidente proporcional à extensão do parênquima pancreático acometido³⁸.

Durante a evolução do episódio de pancreatite necrótica, alguns caminhos podem ser seguidos. A primeira opção, e talvez a mais desejada, é a liquefação e reabsorção da área necrótica com resolução espontânea do quadro. No entanto, com as melhorias das condições de cuidados intensivos e controle das insuficiências orgânicas, os casos de PA necrótica que não se resolvem espontaneamente podem evoluir com infecção em torno da segunda para terceira semana de doença, acreditando-se que a origem desta infecção seja pela translocação bacteriana a partir do trato gastrointestinal,³⁹ em geral por bactérias gram-negativas, as quais são capazes de “alimentar” a resposta inflamatória sistêmica a partir da liberação de endotoxinas. Esta situação caracteriza a necrose infectada, a qual pode ser confirmada pela punção com agulha fina ou pela presença de gás - visualizável na tomografia computadorizada de abdome -, produzido pela ação de diferentes patógenos¹².

Uma vez instalada a necrose pancreática, costuma-se encontrar um paciente grave, no qual a presença de SIRS é evidente, podendo esta ser ainda complicada com infecção. O agravamento progressivo do quadro inflamatório em decorrência do processo infeccioso - muitas vezes estabelecido em sepse - torna o prognóstico sombrio, levando à disfunção orgânica múltipla (MODS), com letalidade marcadamente mais elevada^{2,3,30-33}.

Figura 1 - Tomografia Computadorizada de abdome com contraste oral e venoso, evidenciando área heterogênea em topografia de pâncreas, correspondendo a necrose pancreática (seta branca) e coleção (seta preta).

ÀS PORTAS DO HADES: O PAPEL DA SEPSE

A infecção pancreática, peripancreática e o abscesso pancreático surgem, muito freqüentemente, no decorrer da PA grave (Figura 1). A ocorrência ou não de infecção depende

principalmente da extensão da necrose, do grau de isquemia e hipoperfusão do órgão e da presença de insuficiência de um ou vários órgãos¹. Nestes casos, há elevação da letalidade para mais de 80%, conforme algumas séries, pelo agravamento da SIRS conseqüente à sepse^{40,41}.

Os principais agentes implicados na infecção incluem *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*, sendo descritas, nos últimos anos, ocorrências por *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Candida* spp, *Serratia marcescens* e *Serratia putrefaciens*⁴⁰.

Em relação a estes patógenos, um grande número de substâncias e subprodutos celulares podem corroborar para a perpetuação da SIRS, no âmbito de uma resposta séptica. Entre estas destacam-se as exotoxinas — como a toxina A produzida por *P. aeruginosa* e a toxina-1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) sintetizada e liberada por *S. aureus* —, os polissacarídeos de superfície de *Candida albicans* e o ácido lipoteicoico de *S. aureus*. Todavia, as mais potentes e melhor estudadas são as endotoxinas de bactérias gram-negativas, que derivam da parede celular e são formadas principalmente por lipopolissacarídeos (LPS)^{42,43}.

Uma proteína plasmática ligadora de lipopolissacarídeos, a LBP, transfere os LPS aos CD₁₄ na superfície de monócitos, macrófagos e neutrófilos, desencadeando rapidamente a produção e liberação de citocinas, tais como o TNF- α — que possui, como se viu, relevante papel na PA grave — as quais amplificam o sinal dos LPS e o transmitem para outras células e tecidos. Este mediador e a IL-1 apresentam interação freqüente, amplificando suas respostas e agindo de maneira sinérgica, produzindo vários efeitos biológicos, tais como depressão miocárdica — ainda que este não seja o único mecanismo descrito para este evento — resultando em uma baixa fração de ejeção, o que acaba por concorrer para acentuação da isquemia tissular^{42,43}.

As endotoxinas também podem ativar a cascata do complemento, usualmente pela via alternativa, resultando na liberação de C3_a e C5_a, os quais induzem vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, agregação plaquetária e ativação e agregação de neutrófilos. Esses mediadores, podem ser, em parte, responsáveis pelas alterações microvasculares presentes na sepse grave e no choque séptico. As endotoxinas, também levam à liberação de bradicinina (pela ativação do fator XII $\frac{3}{4}$ fator de Hageman), calicreína e cininogênio. A bradicinina é um potente agente vasodilatador e hipotensor, enquanto a ativação do fator XII, pode levar a ativação da via intrínseca da coagulação, resultando em con-

sumo dos seus fatores e coagulação intravascular disseminada (CID)⁴².

Este estado de inflamação sistêmica - já presente no próprio quadro da PA grave, mas agravado pela infecção (e sepse) - concorre para um aprofundamento do componente pró-inflamatório da resposta (TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, interferon, fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos), gerando alterações como disfunção miocárdica, vasodilatação, diminuição da resistência vascular periférica, lesão endotelial disseminada - com extravasamento de fluidos e conseqüente edema intersticial e hipovolemia -, distúrbios da coagulação com formação de microtrombos, que diminuem o aporte de oxigênio e nutrientes para os tecidos afetados. Associado a isso, é observada maior liberação de hormônios contra-insulínicos (glucagon, corticosteróides, catecolaminas e hormônio do crescimento), resultando em hipermetabolismo, com aumento da glicogenólise e da gliconeogênese hepática, aumento da lipólise, diminuição da lipogênese e do catabolismo protéico muscular, intestinal e do tecido conjuntivo. Todos esses mecanismos, em conjunto, levam à hipóxia, acidose láctica - a hiperlactatemia associa-se com a gravidade da doença e morte celular - tornando ainda mais propícia a evolução para choque refratário, disfunção de múltiplos órgãos e morte.

PONDERAÇÕES FINAIS

A pancreatite aguda permanece como uma importante condição clínico-cirúrgica na medicina atual, tanto por sua freqüência, quanto pela potencial gravidade. Em relação à patogênese, muitos pontos permanecem em aberto, à espera de que novas investigações possam trazer maior luz aos mecanismos implicados, do desencadeamento da inflamação pancreática à síndrome de resposta inflamatória sistêmica instalada.

O grande desafio que esta melhor compreensão fisiopatológica impõe é, justamente, minimizar os riscos de que os quadros extremamente graves - que podem sobrevir -, levem o paciente à inviabilidade biológica, algo já demarcado pelo próprio Hipócrates^{apud44}.

*Em febres contínuas, se as áreas externas do corpo estiverem frias mas os órgãos internos muito quentes, e se a pessoa tiver sede, esse é um sintoma mortal*⁴⁵.

Eis um repto que atravessa o tempo, devendo evocar todos os esforços para sua suplantação, quicá como o sonhado em outrora pelo grande médico de Cós...

ABSTRACT

Acute pancreatitis has been the objective of discussion, principally regarding its physiopathology and treatment. It is recognized that pancreatic necrosis, infections and multiple organ dysfunction are associated with high mortality. This disease remains a challenge for physicians and surgeons. However, a better understanding of evolved mechanisms may be the key for an appropriated treatment, principally for severe forms of disease in which mortality remains elevated. This study reviews the physiopathology and natural history of severe acute pancreatitis, and its association to SIRS and sepsis.

Key words: Pancreatitis; Acute disease; Pancreatitis, Acute necrotizing; Sepsis syndrome

REFERÊNCIAS

- Greenberger NJ, Toskes PP – “Pancreatite aguda e crônica”. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. - Harrison Medicina Interna. Tradução de Marcio Moacyr Vasconcelos. 15ª Edição. Rio de Janeiro. McGraw Hill, 2002, pp.1899-1911.
- Young LS – “Sepsis syndrome”. In Mandell G, Bennet JE, Dolin R - Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2000, pp. 806-817.
- Carneiro MC. O valor da avaliação clínica e laboratorial inicial simplificada no prognóstico da pancreatite aguda. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003, 70p.
- Bradley EL - “The necessity for a clinical classification of acute pancreatitis the Atlanta system”. In Bradley EL - Acute pancreatitis diagnosis and therapy. New York. Raven Press, 1994, pp. 27-32.
- Chavez Rossell M - História del páncreas y la evolución de los conceptos y clasificación de la pancreatitis. Rev Gastroenterol Peru, 2002, 22(3):243-247.
- Steer MC – “Pathophysiology and pathogenesis of acute pancreatitis”. In Bradley EL - Acute pancreatitis diagnosis and therapy. New York. Raven Press, 1994, pp. 3-11.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. - Objective early identification of severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol, 1974, 61(6):443-451.
- Büchler M, Uhl W, Malfertheiner P – “Biochemical staging of acute pancreatitis. In Beger HG, Büchler M - Acute pancreatitis. Berlin. Springer-Verlag, 1987, pp. 143-153.
- Beger HG - Surgery in acute pancreatitis. Hepatogastroenterology, 1991, 38(2):92-96.
- Becker V – “Acute pancreatitis: a brief introduction of the pathology”. In Beger HG, Büchler M - Acute pancreatitis. Berlin. Springer-Verlag, 1987, pp.3-11.
- Steer ML, Meldolesi J - Pathogenesis of acute pancreatitis. Annu Rev Med, 1988, 39:95-105.
- Balthazar EJ - CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am, 1989, 27(1):19-37.
- Andersen DK – “Pâncreas”. In Sabiston DCJ, Lysterly HK - Fundamentos de cirurgia. 2ª Edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1996, pp. 345-361.
- Yeo CJ, Cameron JL – “Pâncreas”. In Sabiston DCJ, Lysterly HK - Cirurgia. As bases biológicas da prática cirúrgica moderna. 15ª Edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1999, pp. 1072-1103.
- Vital ML, Gomes AP, Gonçalves MLC, et al. – “Escorpionismo”. In Siqueira Batista R, Gomes AP, Santos SS, et al. (eds) - Manual de infectologia. Rio de Janeiro. Revinter; 2003, pp. 503-505.
- Chebli JM, de Souza AF, de Paulo GA, et al. - Pancreatite hiperlipidêmica: curso clínico. Arq Gastroenterol, 1999, 36(1): 4-9.
- Chebli, JMF, Ferrari AP, Silva MRR, et al. - Microcristais biliares na pancreatite aguda idiopática: indício para etiologia biliar oculta subjacente. Arq Gastroenterol, 2000, 7(2):93-101.
- Farhoud S, Stephani SM, Bromberg SH - Pancreatite aguda devida a hematoma intramural do duodeno por uso de anticoagulante. Arq Gastroenterol, 2001, 38(1): 53-56.
- Steer ML - Classification and pathogenesis of pancreatitis. Surg Clin North Am, 1989, 69(3):467-480.
- Karne S, Gorelick FS - Etiopathogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin North Am, 1999, 79(4):699-710.
- Dernevis CG - Staging acute pancreatitis: where are we now? Pancreatology, 2001, 1(3):201-206.
- Steer ML, Meldolesi J, Figarella C - Pancreatitis. The role of lysosomes. Dig Dis Sci, 1984, 29(10):934-938.
- Saluja A, Hashimoto S, Saluja M, et al. - Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis. Am J Physiol, 1987, 253(4pt1):G508-516.
- Steer ML, Saluja AK - Lysosomal enzymes and pancreatitis. Gastroenterology, 1996, 110(3):965-967.
- Meirelles Jr RF, Ceneviva R, Caboclo JLF, et al. - Pancreatic capillary blood flow during caerulein-induced pancreatitis evaluated by a laser-doppler flowmeter in rats. Acta Cir Bras, 2003, 18(suppl.5):18-22.
- Meirelles Jr RF, Ceneviva R, Caboclo JLF, et al. - Reactive oxygen species inactivation improves pancreatic capillary blood flow in caerulein-induced pancreatitis in rats. Acta Cir Bras, 2003, 18(suppl.5):29-33.
- Windsor JA, Hammodat H - Metabolic Management of severe acute pancreatitis. World J Surg, 2000, 24(6):664-672.
- Klöppel G – “Pathology of severe acute pancreatitis”. In Bradley EL - Acute pancreatitis: diagnosis and therapy. New York, Raven Press, 1994, pp.35-45.
- Zhang Q, Ni Q, Cai D, et al. - Mechanisms of multiple organ damages in acute necrotizing pancreatitis. Chin Med J, 2001, 114(7):738-742.
- Weber CK, Adler G - From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. Pancreatology, 2001, 1(4):356-362.
- Gomez-Cabronero LG, Sabater L, Pereda J, et al. - Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of the pancreatitis: therapeutical implications. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2002, 1(4):393-403.
- Teague BD, Morrison CP, Court FG, et al. - The lack of a systemic inflammatory response syndrome supports the safety of pancreatic electrolysis: experimental studies. J Surg Res, 2004, 116(1):121-123.
- Cunha Neto SH, Freire ECS, Magalhães ACG – “Pancreatite aguda”. In Martins S, Souto MID - Manual de emergências médicas. 2ª Edição. Rio de Janeiro. Revinter, 2004, pp. 361-366.
- Bhatia M, Mochhala S - Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute distress syndrome. J Pathol, 2004, 202(2):145-156.
- Liu HS, Pan CE, Liu QG, et al. - Effect of NF-kappaB and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis. World J Gastroenterol, 2003, 9(11):2513-2518.
- Chen X, Ji B, Han B, et al. - NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. Gastroenterology, 2002, 122(2):448-457.
- Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, et al. - Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol, 2001, 36(10):1100-1107.
- Beger HG, Kunz R, Bittner R – “Prognostic criteria in necrotizing pancreatitis”. In Beger HG, Bücher M - Acute pancreatitis. Berlin. Springer Verlag, 1987, pp. 198-200.
- Beger HG, Rau B, Mayer J, et al. - Natural course of acute pancreatitis. World J Surg, 1997, 21(2):130-135.
- Maggioni LCR, Nacif MS, Mota-Leal-Filho JM, et al. – “Infecções intra-abdominais” In Siqueira Batista R, Gomes AP, Santos SS, et al. (eds) - Manual de infectologia. Rio de Janeiro. Revinter; 2003, pp. 103-109.
- Tavares W - Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª Edição. São Paulo. Atheneu, 2001, pp. 529-546.

42. Hotchkiss RS, Karl IE - The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003, 348 (2):138-150.
43. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Chamié D, et al. - "Sepse". In Siqueira Batista R, Gomes AP, Santos SS, et al. (eds) - Manual de infectologia. Rio de Janeiro. Revinter, 2003, pp. 158-162.
44. Siqueira-Batista R - Deuses e homens. Mito, filosofia e medicina na Grécia Antiga. São Paulo. Landy, 2003, pp. 217-228.
45. Hipócrates - Aforismos. Comentários de Carlos Brunini. São Paulo. Typus, 1998, pp. 112.

Endereço para correspondência:

Prof. Rodrigo Siqueira-Batista

Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO)

Núcleo de Estudos em Filosofia e Saúde (NEFISA) – DPPE

Av. Alberto Torres, 111 – Alto. 25964-000 – Teresópolis – RJ

E-mail: anaximandro@hotmail.com