

Repercussões pulmonares da pancreatite aguda: estado da arte



Yan Cesar-Moreira^a, Daniela Gomes de Araujo^b, Maria Eduarda Monteiro Silva^c,

Marcel Vasconcellos^d 

^aDiscente do Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis, RJ, Brasil.

^bDiscente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis, RJ, Brasil.

^cProfessora da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis, RJ, Brasil.

^dProfessor da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis, RJ, Brasil.

RESUMO Na última década, a incidência de pancreatite aguda em humanos aumentou 20% no Reino Unido, e seu impacto econômico nos Estados Unidos superou USD 2.6 bilhões ao ano. A progressão para a forma severa está associada com a ativação de mediadores e cascatas inflamatórias, que levam ao desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e consequentemente à disfunção de múltiplos órgãos, onde os pulmões são os mais afetados. A lesão pulmonar aguda e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) são as disfunções respiratórias mais frequentemente associadas com a pancreatite aguda. Cães e gatos com SDRA apresentam índices de mortalidade acima de 90% e em humanos, a síndrome é responsável por 60% dos óbitos. O estudo teve por objetivo revisar a fisiopatologia da doença tendo em vista a necessidade do desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Para tanto, efetuou-se uma análise das publicações indexadas na base de dados do PubMed[®] nos últimos 20 anos. A busca resultou em 51 artigos que apresentaram correlação com o tema. Concluiu-se que a elevada taxa de morbimortalidade em pacientes humanos e animais acometidos por complicações pulmonares secundárias à pancreatite aguda, reiteram a importância de se realizar ensaios clínicos e estudos experimentais que ampliem o conhecimento acerca de sua fisiopatologia ainda não inteiramente elucidada.

PALAVRAS-CHAVE fisiopatologia; pancreatite aguda; síndrome do desconforto respiratório agudo

Aceito 15 de julho de 2020 *Publicado online* 28 de julho de 2020

Cite este artigo: Cesar-Moreira Y et al. (2020) Repercussões pulmonares da pancreatite aguda: estado da arte. *Multidisciplinary Reviews* 3: e2020016.
DOI: 10.29327/multi.2020016

Pulmonary repercussions of acute pancreatitis: state of art

ABSTRACT In the past decade, the incidence of acute pancreatitis in humans has increased by 20% in the United Kingdom, and its economic impact in the United States has exceeded USD 2.6 billion a year. Progression to the severe form is associated with the activation of inflammatory mediators and cascades, which lead to the development of the systemic inflammatory response syndrome and, consequently, to multiple organ dysfunction, where the lungs are the most affected. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS) are respiratory disorders most often associated with acute pancreatitis. Dogs and cats with ARDS have mortality rates above 90% and in humans, the syndrome is responsible for 60% of deaths. The study aimed to review the pathophysiology of the disease in view of the need to develop therapeutic strategies. For this purpose, an analysis of publications indexed in the PubMed[®] database was carried out in the last 20 years. The search resulted in 51 articles that correlated with the topic. It was concluded that the high rate of morbidity and mortality in human patients and animals affected by pulmonary complications secondary to acute pancreatitis, reiterate the importance of conducting clinical trials and experimental studies that expand knowledge about its pathophysiology, which has not yet been fully elucidated.

KEYWORDS: acute pancreatitis, acute respiratory distress syndrome, pathophysiology

Introdução

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória diagnosticada pela presença de pelo menos dois dos sintomas descritos: dor abdominal aguda (início agudo de uma dor epigástrica persistente, intensa e irradiando frequentemente para as costas), atividade da lipase sérica (ou amilase) pelo menos 3 vezes maior que o limite superior da normalidade e achados característicos em exames de imagem (TC e RM) (Banks et al 2013).

Na última década, sua incidência em humanos aumentou mais de 20% no Reino Unido (Hazra et al 2014), e seu impacto econômico anual nos Estados Unidos supera USD 2.6 bilhões (Peery et al 2012).

A evolução da pancreatite aguda para sua forma severa está associada com a ativação de mediadores e cascatas inflamatórias, que levam ao desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e, conseqüentemente, da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), onde os pulmões são os órgãos mais afetados (Samuel et al 2010).

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) são as disfunções respiratórias mais frequentemente associadas com a pancreatite aguda (Zhou et al 2010).

Cães e gatos com SDRA apresentam índices de mortalidade acima de 90% (Hopper et al 2007) e, em humanos, a SDRA secundária à pancreatite aguda é responsável por 60% dos óbitos (Zhou et al 2010).

O objetivo deste artigo é revisar o conhecimento atual acerca da fisiopatologia da pancreatite aguda e de suas repercussões pulmonares.

Métodos

Efetou-se uma revisão integrativa das publicações indexadas na base de dados do PubMed®/MEDLINE (National Library of Medicine) do Instituto Nacional de Saúde Americano (National Institutes of Health). A busca foi realizada no período de 1º de janeiro de 2000 à 1º de junho de 2020. Foram usados os seguintes descritores na língua inglesa: “Acute pancreatitis”; “Acute lung injury”; “Acute respiratory distress syndrome”; “Pathophysiology”. A busca resultou em 51 artigos que apresentaram correlação com o tema.

Resultados

Fisiopatologia da pancreatite aguda

Fisiologicamente, o cálcio (Ca^{2+}) é liberado do retículo endoplasmático (RE) e estimula a produção de adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial nas células acinares pancreáticas, iniciando a exocitose dos grânulos de zimogênios. Quando as concentrações citosólicas de Ca^{2+} aumentam, dois canais de cálcio são ativados: a bomba de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA), que leva o Ca^{2+} de volta para o RE, e a bomba de Ca^{2+} da membrana sarcoplasmática (PMCA), que remove o Ca^{2+} da célula (Criddle et al 2007).

Nas células acinares, o álcool, colecistoquinina (CCK) e ácidos biliares facilitam a liberação de Ca^{2+} do RE por meio do receptor inositol 1, 4, 5-trifosfato. A redução das concentrações de Ca^{2+} no RE faz com que o canal de cálcio ORAI1 se abra, permitindo a entrada de Ca^{2+} extracelular na célula, e elevando ainda mais as concentrações de Ca^{2+} (Gukovskaya et al 2016). Esta elevação patológica faz com que os poros de transição de permeabilidade mitocondrial (MPTP) se abram em um estado de alta condutividade, resultando na perda do potencial de membrana mitocondrial, levando à disfunção mitocondrial e necrose (Maléth et al 2016). A disfunção mitocondrial ocasiona a depleção de ATP e mantém as concentrações tóxicas de Ca^{2+} , uma vez que impossibilita que os SERCAs e PMCAs, que são dependentes de ATP, reduzam os níveis de cálcio citosólico.

Esta elevação patológica também media a apoptose celular e vias pró-inflamatórias como a ativação prematura de tripsinogênio, defeitos na autofagia, disfunção mitocondrial e do fator nuclear-kb (NF-kb), que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Dessa forma, os mecanismos de citoproteção dependentes de ATP, como a autofagia, também são prejudicados (Criddle et al 2007).

Assim como as alterações na sinalização de cálcio, a ativação prematura de tripsinogênio é um evento patológico que também pode ocasionar necrose de células acinares. Enzimas digestivas sintetizadas pelas células acinares são armazenadas em formas inativas (i.e., zimogênios) no interior destas células e dos ductos pancreáticos, sendo convertidas em suas formas ativas no duodeno por ação de enzimas como a enteroquinase (Bhatia et al 2005). O álcool e outras toxinas pancreáticas aumentam a síntese de lisossomos e enzimas digestivas nas células acinares, ocasionando disfunção dos microtúbulos e prejudicando a exocitose apical dos grânulos de zimogênios, resultando em seu acúmulo (Criddle et al 2015). O fator de necrose tumoral (TNF) contribui ativando o receptor TNFR (Sandler et al 2013).

Quando o pâncreas é lesionado se inicia um processo de co-localização, onde os lisossomos se fundem com os grânulos de zimogênios no interior das células acinares (Bhatia et al 2005). Após esta fusão, a catepsina B ativa o tripsinogênio em tripsina, que é importante nos estágios iniciais da pancreatite aguda. Talukdar et al (2016) sugeriram que a tripsina e outras organelas fragilizam a membrana dos vacúolos endocíticos, possibilitando que a catepsina B e outras enzimas sejam liberadas no citosol. Após sua liberação, a tripsina é responsável pela autodigestão das células acinares, e a catepsina B pela necroptose, que representa uma forma de apoptose que ocasiona a destruição de células acinares em camundongos (*Mus musculus*) com pancreatite aguda (Louhimo et al 2016).

A necroptose é regulada pela proteína quinase de interação com receptor (RIP), incluindo o complexo RIP-1 e RIP-3 e a via de domínio quinase de linhagem mista (MLKL). A RIP-3 fosforila a MLKL e a oligomeriza, e seus oligômeros rompem a membrana plasmática, culminando na necroptose (Talukdar et al 2016). A ativação intracitosólica de proteases ocasiona a ruptura da membrana lisossomal, levando a ativação da caspase-3 por meio da liberação do citocromo c (Han et al 2011).

As células acinares afetadas produzem citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão para recrutar células imunes para o local do dano, como TNF, interleucinas (IL) 6, 1 β e 18, proteína de quimioatração de monócitos 1 (MCP1), quimiocinas CXC (CXCL1 e CXCL2), proteína de alta mobilidade Box 1 (HMGB1) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) (Watanabe et al 2017).

Após serem recrutadas, quimiocinas, moléculas de adesão das células acinares e padrões moleculares associados a dano celular (DAMP) ativam células imunes e amplificam a resposta inflamatória (Eppensteiner et al 2018).

Os ativadores de transcrição 3 (STAT3), fator nuclear de células T ativadas (NFAT) e o NF- κ B são ativados no interior de monócitos M1, que ativam outros monócitos, ocasionando danos em outros órgãos e/ou sistemas, incluindo o pulmão (Jakkampudi et al 2016). Os neutrófilos possibilitam a ativação prematura de tripsinogênio e o estresse oxidativo nas células acinares, por meio da liberação de substâncias oxidantes, e também liberam armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET) (Gukovskaya et al 2016).

Devido à ruptura da barreira basolateral resultante do dano nas células acinares, ocasionados pelas toxinas anteriormente citadas, a gordura intrapancreática fica exposta à ação da lipase. As gorduras intrapancreática e peripancreática são então hidrolisadas pela lipase, liberando ácidos graxos livres tóxicos que podem amplificar o dano nas células acinares e culminar em insuficiência pancreática (Durgampudi et al 2014).

Os macrófagos são as primeiras células imunes a responder aos quimiotáticos liberados pelas células acinares danificadas durante a pancreatite. A ativação do tripsinogênio também ocorre no interior dos macrófagos na resposta a pancreatite, e os transforma em células pró-inflamatórias, demonstrando que a ativação prematura de tripsinogênio não ocorre somente nas células acinares (Sandler et al 2018).

Tanto as alterações na sinalização de cálcio, ativação prematura de tripsinogênio e a resposta imune são eventos importantes na fisiopatologia da pancreatite aguda, e culminam na destruição das células acinares, além de possibilitarem a ocorrência de lesões extra-pancreáticas, como a LPA e SDRA.

Fisiopatologia da Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

A LPA e SDRA abrangem um espectro de doenças pulmonares caracterizadas por um processo inflamatório agudo, lesões alveolares difusas, hipoxemia severa e diminuição na complacência pulmonar.

A fisiopatologia das complicações pulmonares da pancreatite aguda são complexas, no entanto, três diferentes fases sequenciais da SDRA destacam-se: a fase exsudativa, durante os primeiros dias, é caracterizada por lesão alveolar difusa e microvascular, necrose de pneumócitos tipo I e infiltração de células inflamatórias no interstício pulmonar; a fase fibroproliferativa, nos dias 3-7, é caracterizada por hiperplasia de pneumócitos tipo III, proliferação fibroblástica e regeneração pulmonar; a terceira fase (fibrótica) ocorre em pacientes com SDRA persistente por mais de 2 semanas (Tomashefski 2000).

A disfunção da barreira endotelial, ativação de neutrófilos, monócitos e macrófagos e a expressão de moléculas de adesão e sinalização são ocasionadas por proteases derivadas de neutrófilos polimorfonucleares, mediadas pelo fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e MCP1, com o envolvimento de mastócitos durante a ativação dos leucócitos (Wang et al 1999).

O sequestro de neutrófilos é característico da LPA/SDRA e ocorre devido às alterações no trânsito de neutrófilos para o parênquima pulmonar, onde liberam agentes citotóxicos. Os neutrófilos são sequestrados e ativados na microvascularização pulmonar na fase inicial da lesão pulmonar associada com a pancreatite aguda, e esta ativação leva à liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), peptídeos catiônicos, eicosanoides e enzimas proteolíticas, que estão envolvidas no mecanismo de defesa. No entanto, quando liberadas de forma desregulada, destroem as células pulmonares e ocasionam a LPA/SDRA. Os neutrófilos também liberam citocinas e quimiocinas que intensificam a resposta inflamatória, e os macrófagos pulmonares participam da disfunção endotelial e de pneumócitos tipo II, além da liberação de metaloproteinases de matrizes (MMP) (Lee et al 2001).

O estresse oxidativo possui um papel essencial na pancreatite aguda, uma vez que espécies reativas ao oxigênio (ROS) produzidas no pâncreas nos estágios iniciais da doença participam da ativação de vias de sinalização que regulam a expressão gênica de mediadores inflamatórios. Esta ativação resulta em aumentos na produção de citocinas e quimiocinas, levando ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica (i.e., SRIS e SDMO), onde diferentes órgãos e/ou sistemas podem ser afetados (Yuan et al 2011).

Como citado, alterações nas expressões de citocinas imunorreguladoras e pró-inflamatórias durante a pancreatite aguda contribuem para o desenvolvimento da LPA/SDRA. Pacientes com SDRA apresentam elevações nos níveis pulmonares de citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α (Leme et al 2002). Outras citocinas e quimiocinas também são reguladas, como IL-10, IL-11, MCP1, óxido nítrico, fator ativador de plaquetas (PAF), componente do complemento 5a (C5a), ICAM-1 e IL-8 (Bhatia et al 2000).

A fosfolipase A2 (PLA2) é liberada na circulação sistêmica após a autodigestão do pâncreas durante a pancreatite aguda, e tem como alvo a dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), um dos principais componentes do surfactante pulmonar. A degradação do surfactante pela PLA2 está associada com aumento da permeabilidade vascular e subsequente edema pulmonar, além de estimular a produção de PAF e induzir os macrófagos alveolares a liberarem óxido nítrico, que potencializa os danos pulmonares (Nevalainen 2007).

Em resumo, a fisiopatologia das complicações pulmonares da pancreatite aguda está diretamente relacionada com a produção de citocinas, e uma compreensão mais exata destes mecanismos pode possibilitar o desenvolvimento de terapias voltadas para a prevenção do desenvolvimento da patologia.

Discussão

As causas da pancreatite aguda podem ser divididas em obstrutivas, tóxicas, associadas ao uso de fármacos, pós-cirúrgicas, genéticas, bacterianas, virais, parasitárias, metabólicas, autoimunes e idiopáticas. Em humanos, as causas obstrutivas envolvem a presença de colelitíase e/ou lama biliar, tumores pancreáticos ou ampulares, cistos colédocos, disfunção do esfíncter de Oddi e obstrução duodenal (Frossard et al 2008).

A obstrução ductal por migração de cálculos biliares não é comumente observada em cães e gatos. Porém, neoplasias do ducto biliar extra-hepático podem obstruir a ampola de Vater e ocasionar pancreatite aguda. Ao contrário do cão, os ductos pancreático e biliar de felinos se unem na altura da papila duodenal. A obstrução deste ducto comum possibilita o refluxo biliar para o pâncreas, e pode ocorrer de forma secundária a neoplasias, presença de espécies de trematódeos pancreáticos e hepáticos e corpos estranhos intestinais (Mayhew et al 2012).

Em *anima nobile*, as causas tóxicas envolvem abuso de álcool, picadas de algumas espécies de escorpiões (*Tityus sp.* e *Leiurus sp.*) e intoxicação por organofosfatos (Gorelick 2017), também observada em cães e gatos (Bazelle et al 2014).

A associação da pancreatite aguda com o uso de fármacos é extensa, e foi detalhadamente estudada em humanos (Jones et al 2015) e cães, onde fármacos como brometo de potássio, fenobarbital, l-asparaginase, azatioprina, sulfonamidas, zinco e clomipramina estão associados com o desenvolvimento da doença (Watson 2015).

As causas pós-operatórias em humanos estão associadas com cirurgias cardíacas, abdominais e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (Johnson 2014).

Já em cães e gatos estas causas incluem cirurgias abdominais prévias e manipulação excessiva do pâncreas em procedimentos cirúrgicos (Steiner 2010). Cães esterilizados possuem maior prevalência de pancreatite aguda e 87% dos gatos machos e fêmeas diagnosticados com pancreatite em um estudo eram esterilizados, apesar de não existirem correlações entre a variável e o desfecho clínico (Nivy et al 2018).

A pancreatite aguda pode ter início quando danos às células ductais culminam em atrasos ou até mesmo na ausência de secreção pancreática, como observada em pacientes humanos com mutações no braço longo do cromossomo 7 (7q31), que transcreve a proteína reguladora de condutância transmembranar de fibrose cística (CFTR) (Pezzilli et al 2003). A degradação da tripsina ativada é facilitada pela CFTR e outras moléculas, mas é bloqueada na presença de altas concentrações de Ca^{2+} . As lesões pancreáticas ocasionadas pela tripsina levam ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória aguda, que regula positivamente a expressão do gene inibidor da serinoprotease, Kazal tipo 1 (SPINK1), e por sua vez bloqueia a tripsina ativa e previne ativações adicionais de tripsinogênio. A CFTR é um mecanismo de eliminação da tripsina para o ducto pancreático, e mutações podem reduzir esta eliminação e ocasionar o acúmulo de tripsina/tripsinogênio no pâncreas (Whitcomb 2010). Spadafora et al (2010), demonstraram que mutações na CFTR também são observadas em cães, ainda que não exista uma correlação com a pancreatite, e uma combinação de três variantes do SPINK1 foi identificada em Schnauzers miniatura (Bishop et al 2010).

Foram descritas associações, em humanos, entre infecções por bactérias dos gêneros *Mycoplasma sp.*, *Legionella sp.*, *Leptospira sp.* e *Salmonella sp.* e a pancreatite aguda. Os principais vírus associados com o desenvolvimento de pancreatite aguda em humanos são o vírus da parotidite infecciosa (MuV), coxsackievirus, vírus da hepatite B (HBV), citomegalovírus (CMV), vírus Varicela-Zoster (HHV-3) e herpesvírus (Forsmark et al., 2016). Em gatos, associações entre herpesvírus felino (FHV) e calicivírus felino (FCV) com a pancreatite aguda foram descritas (Armstrong et al 2012). As causas parasitárias de pancreatite aguda em humanos incluem a presença de parasitas dos gêneros *Ascaris sp.*, *Cryptosporidium sp.* e *Toxoplasma gondii* (Forsmark et al 2016), e em gatos, além do *T. gondii*, também existe uma associação com a presença de espécies de trematódeos pancreáticos (*Eurytrema procyonis*) e hepáticos (*Amphimerus pseudofelinus*) (Armstrong et al 2012).

Em humanos, as causas metabólicas mais frequentemente associadas com a pancreatite aguda são a hipercalcemia e a hiperlipidemia (Frossard et al 2008). Já em cães estas causas, além da hipercalcemia, incluem a hipertrigliceridemia e o diabetes mellitus (Watson 2015). Em gatos, além destas causas, a cetoacidose diabética também é considerada um fator importante (Nivy et al 2018).

Cães com pancreatite aguda possuem maior frequência de doenças e condições como epilepsia, doenças gastrointestinais crônicas, hiperadrenocorticismismo e hipotireoidismo. Ainda, a hipotensão e trauma abdominal também estão associados com a pancreatite aguda (Steiner 2010). Uma correlação entre obesidade e pancreatite também foi sugerida em cães, assim como observado em humanos (Forsmark et al 2016), porém ao contrário do observado em gatos (Nivy et al 2018). Dietas com alto conteúdo de gordura podem induzir a pancreatite ou aumentar sua severidade, e cães que consomem restos de alimentos estão sob maior risco de desenvolver a pancreatite aguda (Lem et al 2008).

Em gatos, as principais condições associadas com a pancreatite aguda incluem trauma, colangite, lipidose hepática, doença inflamatória intestinal e pneumonia (Nivy et al 2018).

Em síntese, a etiologia da pancreatite aguda em humanos e animais é similar, e a grande variedade de causas associadas podem explicar o aumento na incidência da doença e de suas complicações extra-pancreáticas, principalmente como LPA e SDRA.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da SDRA em humanos incluem sepse, trauma, múltiplas transfusões sanguíneas, aspiração de conteúdo gástrico, contusão pulmonar, pneumonia e inalação de fumaça.

A LPA/SDRA é reconhecida menos frequentemente em cães em estado crítico, e estudos sugerem uma associação entre a SDRA e a pancreatite aguda (Boiron et al 2019).

O primeiro estudo retrospectivo envolvendo cães com SDRA identificou como fatores de risco sepse, choque e pneumonia. Recentemente, os principais fatores de risco associados com o desenvolvimento da SDRA em cães e gatos em estudos retrospectivos foram a SRIS, pneumonia por aspiração, choque, sepse, broncopneumonia e complicações associadas com suporte ventilatório (Boiron et al 2019). Em outro estudo, estes fatores incluíram a presença de SRIS, vômito e aspiração de conteúdo gástrico, sepse, pancreatite e múltiplas transfusões sanguíneas (Balakrishnan et al 2017).

Em humanos, a pancreatite aguda ocorre com maior frequência em pacientes de meia idade e idosos, sem diferenças estatisticamente significantes entre gêneros (Petrov et al 2019). Estima-se que a prevalência global da doença seja de 33-74 casos por 100.000 indivíduos por ano, tornando a pancreatopatia mais comum no mundo (Xiao et al 2016).

A incidência de LPA em humanos é estimada em 78,9 casos e a de SDRA em 13-59 casos por 100.000 indivíduos por ano (Ragaller et al 2010). A LPA/SDRA ocorre em 10-25% dos casos de pancreatite aguda e é responsável por 60% dos óbitos, sendo considerada uma consequência da SRIS, associada com disfunções na oxigenação e trocas gasosas.

Em gatos, a prevalência de pancreatite aguda é de aproximadamente 0,6%, apesar de estudos histopatológicos demonstrarem uma prevalência de 15,7%, principalmente em machos. As raças mais afetadas incluem Siamês, Pelo Curto Doméstico e Persa, com idade média de 8,5 anos (\pm 5,58 anos) e 9,5 anos (\pm 5,1 anos) (Nivy et al 2018). Já em cães a prevalência da doença é de aproximadamente 1%, com estudos histopatológicos demonstrando uma maior prevalência, chegando a 2% dos casos (Watson et al 2007). As raças mais afetadas incluem Schnauzer miniatura, Yorkshire Terrier, Boxer, Cavalier King Charles Spaniel, Cocker Spaniel e Collies, com idade média de 10 (\pm 2) anos (Watson et al 2007). Um estudo retrospectivo com cães e gatos diagnosticados com LPA/SDRA demonstrou que a SRIS estava presente em 66,6% e 40% dos casos, respectivamente, e a pancreatite foi responsável pelo desenvolvimento da SRIS em 44,4% destes casos (Balakrishnan et al 2017).

O índice de mortalidade associado com a pancreatite aguda em humanos é de 1-60 óbitos por 100.000 pessoas por ano (Xiao et al 2016). Cerca de 80% dos pacientes desenvolvem uma forma leve da doença, se recuperando sem complicações. No entanto, cerca de 20% dos pacientes humanos e caninos desenvolvem uma forma severa, com complicações locais e sistêmicas, e taxas de mortalidade chegando a 50% dos casos. Maiores riscos de óbito são observados em pacientes idosos, obesos, com infecções e episódios prévios de pancreatite aguda severa (Frossard et al 2008).

Um estudo retrospectivo envolvendo 157 gatos diagnosticados com pancreatite, a taxa de mortalidade atingiu 22,3% dos casos (Nivy et al 2018), e em outros estudos esta taxa varia entre 9-41% (Klaus et al 2009). Já em cães, os índices de mortalidade são altamente variáveis e similares aos observados em humanos. A maior parte destes pacientes apresenta um quadro leve, com recuperação dentro de poucos dias, e pacientes com formas severas apresentam um alto índice de mortalidade, chegando a 42% dos casos (Thompson et al 2009).

Quando a pancreatite ocorre em associação com a inflamação sistêmica, como em casos de SRIS, e complicações pulmonares, como a LPA e SDRA, os índices de sobrevivência são consideravelmente reduzidos (Balakrishnan et al 2017). O prognóstico de pacientes com pancreatite aguda está diretamente relacionado com o número de órgãos afetados, e estudos clínicos em *anima nobile* demonstraram que 40-60% dos óbitos associados com a pancreatite aguda severa ocorrem dentro de uma semana após a hospitalização. Cerca de um terço de todos os óbitos associados com a pancreatite aguda ocorrem antes da internação, e na maioria dos casos estão associados com complicações pulmonares (Andersson et al 2010).

Em um estudo com 759 pacientes humanos diagnosticados com pancreatite aguda, a SRIS foi identificada em 162 pacientes durante a admissão hospitalar e permaneceu em 138 destes durante 48 horas. Ao todo, 25% dos pacientes com SRIS vieram a óbito (tendo como causa a pancreatite aguda), demonstrando que a SRIS é um indicador inicial da severidade da doença (Mofidi et al 2006), assim como observado em cães e gatos (Boiron et al 2019).

Em humanos, as complicações intratorácicas da pancreatite aguda estão presentes em até 29% dos pacientes que evoluem com óbito, e a hipoxemia arterial ($PO_2 < 60$ mm Hg) é um fator importante que afeta significativamente os índices de sobrevivência. Ainda, em pacientes idosos com pancreatite aguda, mais de 60% de todos os óbitos dentro da primeira semana são causados pela LPA e SDRA. Nos pacientes que sobrevivem, a qualidade de vida é significativamente prejudicada (Blum et al 2001).

Em um estudo recente envolvendo cães e gatos com SDRA, as taxas de mortalidade observadas foram de 87% e 100%, respectivamente (Boiron et al 2019), similares as descritas previamente (Hopper et al 2007). Em outro estudo com cães e gatos, os índices de mortalidade foram de 92% e 80%, respectivamente (Balakrishnan et al 2017).

Considerações finais

Considerando a elevada taxa de morbimortalidade em pacientes humanos e animais acometidos por complicações pulmonares secundárias à pancreatite aguda, enfatiza-se a importância de ensaios clínicos e estudos experimentais que ampliem o conhecimento acerca de sua fisiopatologia.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Referências

- Armstrong PJ, Williams DA (2012) Pancreatitis in cats. *Topics in companion animal medicine* 27:140-147.
- Andersson B, Ansari D, Andersson E, Persson S, Andersson R (2010) Fatal acute pancreatitis occurring outside of the hospital: clinical and social characteristics. *World Journal of Surgery* 34:2286-2291.
- Balakrishnan A, Drobatz KJ, Silverstein DC (2017) Retrospective evaluation of the prevalence, risk factors, management, outcome, and necropsy findings of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: 29 cases (2011-2013). *Journal of veterinary emergency and critical care* 27:66.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C (2013) Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut and liver* 62:102-111.
- Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J (2000) Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Journal of Pathology* 190:117-125.
- Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L (2005) Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 5:132-144.
- Bazelle J, Watson P (2014) Pancreatitis in cats: is it acute, is it chronic, is it significant? *Journal of feline medicine and surgery* 16:395-406.
- Bishop MA, Xenoulis PG, Levinski MD, Suchodolski JS, Steiner JM (2010) Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *American journal of veterinary research* 71:527-533.
- Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG (2001) Fatal Outcome in Acute Pancreatitis: Its Occurrence and Early Prediction. *Pancreatology* 1:237-241.
- Boiron L, Hopper K, Borchers A (2019) Risk factors, characteristics, and outcomes of acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: 54 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 29:173-179.
- Criddle DN, McLaughlin E, Murphy JA, Petersen OH, Sutton R (2007) The pancreas misled: signals to pancreatitis. *Pancreatology* 7:436-446.
- Criddle DN (2015) The role of fat and alcohol in acute pancreatitis: A dangerous liaison. *Pancreatology* 15:S6-S12.
- Durgampudi C, Noel P, Patel K, Cline R, Trivedi RN, DeLany JP, Yadav D, Papachristou GI, Lee K, Acharya C, Jalgama D, Navina S, Murad F, Singh VP (2014) Acute lipotoxicity regulates severity of biliary acute pancreatitis without affecting its initiation. *The American journal of pathology* 184:1773-1784.

- Eppensteiner J, Davis RP, Barbas AS, Kwun J, Lee J (2018) Immunothrombotic Activity of Damage-Associated Molecular Patterns and Extracellular Vesicles in Secondary Organ Failure Induced by Trauma and Sterile Insults. *Frontiers in immunology* 9:190.
- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM (2017) Acute Pancreatitis. *The New England journal of medicine* 376:598-599.
- Frossard J-L, Steer M, Pastor CM (2008) Acute Pancreatitis. *The Lancet* 371:143-152.
- Gorelick FS, Lerch MM (2017) Do Animal Models of Acute Pancreatitis Reproduce Human Disease? *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology* 4:251-262.
- Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, Song M, Sandoval D, Gukovsky S, Pandol SJ (1997) Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-alpha. Role in regulating cell death and pancreatitis. *The Journal of clinical investigation* 100:1853-1862.
- Gukovskaya AS, Pandol SJ, Gukovsky I (2016) New insights into the pathways initiating and driving pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology* 32:429-435.
- Han J, Zhong CQ, Zhang DW (2011) Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nature immunology* 12:1143-1149.
- Hopper K, Haskins SC, Kass PH, Rezende ML, Aldrich J (2007) Indications, management, and outcome of long-term positive-pressure ventilation in dogs and cats: 148 cases (1990-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230:64-75.
- Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, Mitnala S, Nageshwar Reddy D, Talukdar R (2016) NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatology* 16:477-488.
- Johnson CD, Besselink MG, Carter R (2014) Acute pancreatitis. *The British Medical Journal* 349:g4859.
- Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD (2015) Drug-induced acute pancreatitis: a review. *The Ochsner Journal* 15:45-51.
- Lee WL, Downey GP (2001) Neutrophil activation and acute lung injury. *Current opinion in critical care* 7:1-7.
- Lee PJ, Papachristou GI (2019) New insights into acute pancreatitis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 16:479-496.
- Lem KY, Fosgate GT, Norby B, Steiner JM (2008) Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233:1425-1431.
- Louhimo J, Steer ML, Perides G (2016) Necroptosis Is an Important Severity Determinant and Potential Therapeutic Target in Experimental Severe Pancreatitis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology* 2:519-535.
- Maléth J, Hegyi P (2016) Ca²⁺ toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 371:20150425.
- Mayhew PD, Holt DE, McLear RC, Washabau RJ (2002) Pathogenesis and outcome of extrahepatic biliary obstruction in cats. *The Journal of small animal practice* 43:247-253.
- Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW (2006) Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *The British journal of surgery* 93:738-744.
- Nevalainen TJ (2007) Phospholipase A2 in acute pancreatitis: review. *The American Journal of Surgery* 194:S28-S32.
- Nivy R, Kaplanov A, Kuzi S, Mazaki-Tovi M, Yas E, Segev G, Ben-Oz J, Lavy E, Aroch I (2018) A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: Clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome. *Journal of veterinary internal medicine* 32:1874-1885.
- Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, DiBonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ (2012) Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 143:1179-87.
- Petrov MS, Yadav D (2019) Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 16:175-184.
- Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Mantovani V, Romboli E, Selva P, Migliori M, Corinaldesi R, Gullo L (2003) Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas* 27:332-336.
- Ragaller M, Richter T (2010) Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Journal of emergencies, trauma, and shock* 3:43-51.
- Samuel I, Yuan Z, Meyerholz DK, Twait E, Williard DE, Kempuraj D (2010) A novel model of severe gallstone pancreatitis: murine pancreatic duct ligation results in systemic inflammation and substantial mortality. *Pancreatology* 10:536-544.

-
- Sendler M, Dummer A, Weiss FU, Krüger B, Wartmann T, Scharffetter-Kochanek K, van Rooijen N, Malla SR, Aghdassi A, Halangk W, Lerch MM, Mayerle J (2013) Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. *Gut and liver* 62:430-439.
- Sendler M, Weiss FU, Golchert J, Homuth G, van den Brandt C, Mahajan UM, Partecke LI, Döring P, Gukovsky I, Gukovskaya AS, Wagh PR, Lerch MM, Mayerle J (2018) Cathepsin B-Mediated Activation of Trypsinogen in Endocytosing Macrophages Increases Severity of Pancreatitis in Mice. *Gastroenterology* 154:704-718.
- Spadafora D, Hawkins EC, Murphy KE, Clark LA, Ballard ST (2010) Naturally occurring mutations in the canine CFTR gene. *Physiological genomics* 42:480-485.
- Talukdar R, Sareen A, Zhu H, Yuan Z, Dixit A, Cheema H, George J, Barlass U, Sah R, Garg SK, Banerjee S, Garg P, Dudeja V, Dawra R, Saluja AK (2016) Release of Cathepsin B in Cytosol Causes Cell Death in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 151:747-758.
- Thompson LJ, Seshadri R, Raffe MR (2009) Characteristics and outcomes in surgical management of severe acute pancreatitis: 37 dogs (2001-2007). *Journal of veterinary emergency and critical care* 19:165-173.
- Tomashefski JF Jr (2000) Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in chest medicine* 21:435-466.
- Wang X, Sun Z, Börjesson A, Andersson R (1999) Inhibition of platelet-activating factor, intercellular adhesion molecule 1 and platelet endothelial cell adhesion molecule 1 reduces experimental pancreatitis-associated gut endothelial barrier dysfunction. *The British Journal of surgery* 86:411-416.
- Watanabe T, Kudo M, Strober W (2017) Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal immunology* 10:283-298.
- Watson P (2015) Pancreatitis in dogs and cats: Definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice* 56:3-12.
- Whitcomb DC (2010) Genetic Aspects of Pancreatitis. *Annual Review of Medicine* 61:413-424.
- Wilkins PA, Otto CM, Baumgardner JE, Dunkel B, Bedenice D, Paradis MR, Staffieri F, Syring RS, Slack J, Grasso S, Pranzo G (2007) Acute lung injury and acute respiratory distress syndromes in veterinary medicine: Consensus definitions: The Dorothy Russell Havemeyer Working Group on ALI and ARDS in Veterinary Medicine: State-of-the-Art Review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17:333-339.
- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, Petrov MS (2016) Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 1:45-55.
- Zhou MT, Chen CS, Chen BC, Zhang QY, Andersson R (2010) Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World journal of gastroenterology* 16:2094-2099.