

Pancreatite na gestação

Pancreatitis in pregnancy

Ernesto Antonio Figueiró-Filho¹
Lilian Rezende Coelho²
Flávio Gonçalves Faria²
Ângela Miyuki Shimabukuro²
Ili Breda²
Marilane Maria Fenner²
Ricardo Hatakeyama²

Palavras-chave

Pancreatite
Gravidez
Terapêutica

Keywords

Pancreatitis
Pregnancy
Therapeutics

Resumo

Pancreatite caracteriza-se por processo inflamatório do pâncreas, apresentando ruptura da membrana celular e proteólise tecidual, seguida da ativação de células da resposta imunológica. É uma afecção de amplo espectro clínico e apresenta variadas etiologias. Durante a gestação, merece devida relevância em função da alta morbi-mortalidade que a acompanha. A litíase das vias biliares é o fator etiológico predominante na patogênese da pancreatite aguda durante a gravidez, sendo que as gestantes podem desenvolver pancreatite aguda associada à hiperlipidemia. O diagnóstico clínico é raro e deve ser feito o diagnóstico diferencial com outras patologias. A avaliação laboratorial é normalmente caracterizada por grandes elevações da amilase sérica, isoamilase pancreática e lipase. O tratamento do quadro de pancreatite aguda durante a gravidez objetiva a redução de estímulos à secreção das enzimas pancreáticas. Diagnóstico precoce e identificação da etiologia aliada à escolha terapêutica adequada asseguram bom prognóstico materno e fetal. A interrupção da gravidez parece não interferir no prognóstico da doença. Objetivou-se, com a presente revisão, abordar aspectos relevantes da pancreatite em gestantes, tais como fisiopatologia, diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

Abstract

Pancreatitis is characterized by inflammation of pancreas, showing disruption of the cell membrane and tissue proteolysis, followed by the activation of cells of immune response. It is a broad clinical spectrum disease and presents varied etiologies. During pregnancy, it deserves importance due to the high morbidity and mortality that accompany it. The lithiasis of the bile is the main etiologic factor in the pathogenesis of acute pancreatitis during pregnancy, and the pregnant women may develop acute pancreatitis associated with hyperlipidemia. Clinical diagnosis is rare and differential diagnosis should be made with other pathologies. The laboratory evaluation is usually characterized by high elevations of serum amylase, pancreatic isoamilase and lipase. The treatment for acute pancreatitis during pregnancy aiming the reduction of stimuli to the secretion of pancreatic enzymes. Early diagnosis and identification of etiology allied to appropriate therapy choice assurance good maternal and fetal prognosis. The interruption of pregnancy does not appear to influence the prognosis of the disease. The objective of this review was to approach relevant aspects of pancreatitis during pregnancy, such as pathophysiology, diagnosis, therapeutics and prognosis.

Departamento de Gineco-Obstetria da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

¹ Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

² Graduandos do Curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

Endereço para correspondência: Ernesto Antonio Figueiró-Filho – Rua Nagib Ourives, 175 – Carandá Bosque – CEP 79032-424 – Campo Grande (MS), Brasil – E-mail: eafigueiro@uol.com.br

Introdução

A pancreatite caracteriza-se por processo inflamatório do pâncreas decorrente da ruptura da membrana celular e proteólise tecidual, seguida da ativação de células da resposta imunológica¹(D).

Apresenta variadas etiologias, sendo o alcoolismo e as doenças das vias biliares, principalmente a colelitíase, fatores predisponentes principais, contribuindo com mais de 80% de todos os casos²(A).

Incide em 1:3.333 gestações, principalmente no terceiro trimestre, sendo rara durante o período do pós-parto. Mais frequente na primeira gestação, quando comparada às subsequentes³(C)⁴(A). Em revisão de 2008, foram encontradas mortalidade materna nula e mortalidade perinatal de 3,6%⁵(A).

A etiologia mais recorrente da pancreatite durante a gestação é a litíase biliar, dominando quase todos os casos, precedida pela hipertrigliceridemia, fato justificado pela elevação dos triglicérides, durante a gestação, secundário ao efeito estrogênico⁶(B)⁷(C).

Objetivou-se, com a presente revisão, abordar os aspectos relevantes da pancreatite gestacional, tais como: fisiopatologia, diagnóstico, terapêutica e prognóstico. Interrupção da gestação também foi questionada.

Método

Revisão da literatura, tendo como palavras-chave Pancreatite, Gestação e Tratamento, realizada no período compreendido entre outubro de 2007 e fevereiro de 2011, sendo selecionado material publicado de 1982 até 2009. Pode-se citar como bases de dados Bireme, LILACS, PubMed, SciELO, sendo selecionados 25 artigos, do total de 181. Os critérios para inclusão/exclusão do material deveram-se à pertinência à temática abordada e importância para a presente revisão, bem como relevância do artigo e do periódico no qual estava inserido. Deu-se preferência por estudos multicêntricos, randomizados, com grau de recomendação e nível de evidência A ou B, de acordo com a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (Quadro 1). Foram priorizadas publicações posteriores ao ano 2000, porém o artigo datado de 1982 foi incluído devido à importância histórica, bem como atual, dos critérios de Ranson.

Patogênese

A litíase das vias biliares é o fator etiológico predominante na patogênese da pancreatite aguda durante a gravidez, estando presente em cerca de 35 a 90% das pacientes⁸(A)⁹(D).

A elevação dos níveis de estrogênio sérico durante a gestação aumenta os níveis de colesterol de 25 a 50%, levando a uma maior

Quadro 1 - Classificação de estudos científicos quanto ao grau de recomendação e força de evidência

- | |
|--|
| A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência. |
| B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência. |
| C. Relatos de casos (estudos não controlados). |
| D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais. |

Fonte: Associação Médica Brasileira.

predisposição a formar cálculos de tal componente. Aliado a isso, há hipomotilidade da vesícula biliar resultante do aumento dos níveis dos hormônios sexuais durante a gravidez⁹(D).

Em decorrência da anatomia das vias biliares, em quadros de colelitíase, os cálculos biliares menores podem migrar para o interior do colédoco, provocando obstrução do fluxo de bile e, conseqüentemente, icterícia. Além disso, podem ocluir também o ducto pancreático ao nível da papila. Geralmente, essa obstrução é temporária e causa dano limitado, que é logo reparado. Porém, a obstrução pode persistir, ocorrendo um acúmulo das enzimas ativadas no pâncreas, causando uma forma grave de pancreatite, muitas vezes fatal. Assim, a microlitíase biliar oculta pode ser a causa de dois terços dos casos de pancreatite sem agente etiológico definido⁸(A).

Uma desordem no metabolismo lipídico, resultando em níveis elevados de VLDL e quilomícrons (tipo V), pode resultar na patologia em questão. Deve-se ainda ressaltar que a mutação do gene LPL (lipase lipoproteína) vem sendo descrita como uma das causas do agravamento da hipertrigliceridemia na gravidez e conseqüente pancreatite aguda, principalmente em níveis superiores a 1000 mg/dL ⁹(D)¹⁰(A). Ômega-3 pode impedir hipertrigliceridemia recorrente durante a gravidez¹¹(C).

Entre os casos de pancreatite aguda, a etiologia alcoólica responde por 12,3%. Quando se considera a doença crônica, o álcool assume maior importância, 58% dos pacientes. Associa-se ainda aumento das taxas de recorrência, parto prematuro e pseudocisto⁵(A).

Aumentos transitórios na secreção exócrina pancreática, contração do esfíncter de Oddi e efeitos tóxicos diretos sobre as células acinosas foram postulados com fatores causais a partir de estudos experimentais⁸(A)¹²(B).

No tocante à etiologia, deve-se considerar ainda: aumento de enzimas pancreáticas no final da gravidez (secundária à progesterona)¹³(B), esteatose hepática aguda da gravidez, hipercalcemia em geral, hiperparatireoidismo e pré-eclâmpsia¹⁴(B)¹⁵(B).

As gestantes podem ainda desenvolver pancreatite aguda resultando de causas virais (caxumba, rubéola, citomegalovírus, Coxsackie B, Epstein-Barr, hepatites A, B e C e HIV), bacterianas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella*) e ascaridíase¹⁶(C)¹⁷(C).

Hidroclorotiazida, furosemida, sulfas, metronidazol, corticoides, tetraciclina, estrógenos, metildopa, codeína, prostaglandinas e drogas antirretrovirais estão entre as causas medicamentosas¹³(B).

Diagnóstico

Clínico

O quadro inicial de pancreatite na gestação normalmente se apresenta com vômito acompanhado ou não de dor abdominal. Pode haver evolução para dor constante em epigástrio, que frequentemente irradia para o dorso (em geral na altura onde se localiza o pâncreas). Normalmente, ocorre exacerbação da dor por ingestão de alimentos, sendo habitualmente acompanhada por náuseas e vômitos¹⁸(A).

No exame físico, pode-se observar febre baixa, taquicardia e hipertensão ortostática. Esta última pode estar presente em pancreatite hemorrágica, acompanhada dos sinais de Cullen (equimose periumbilical) e Turner (equimose em flancos) e, em casos graves, há hipovolemia, efusão pleural, hipóxia com síndrome da angústia respiratória aguda, ascite leitosa, íleo paralítico e choque⁹(D)¹⁸(A).

O diagnóstico clínico, entretanto, é raro e deve ser feito o diagnóstico diferencial com outras patologias como colecistite aguda, apendicite aguda, infarto mesentérico, gravidez ectópica complicada, hiperêmese gravídica, pré-eclampsia e esteatose hepática aguda, entre outras¹⁹(B).

Laboratorial

Semelhante para pacientes não grávidas: grandes elevações de amilase sérica (cerca de quatro vezes o valor normal), da isoamilase pancreática e da lipase indicam alta probabilidade de pancreatite aguda. Assim, inicialmente, deve-se realizar a dosagem das enzimas pancreáticas amilase e lipase¹⁰(C)²⁰(A).

A elevação da amilase total em quatro vezes o valor normal sugere fortemente o diagnóstico de pancreatite, ocorrendo níveis séricos menores em outras patologias¹⁰(C).

A dosagem da lipase tem sensibilidade semelhante à da amilase, sendo mais específica, pois a maior parte de sua produção depende do pâncreas. Na pancreatite aguda, eleva-se em torno de três a quatro vezes o valor normal e este aumento permanece por cerca de três dias, enquanto a elevação da amilase sérica ocorre durante as primeiras 24 horas¹⁰(C).

Outras alterações laboratoriais: glicosúria, hipocalcemia, leucocitose, hiperglicemia e elevação das enzimas hepáticas AST (Aspartato Aminotransferase) e ALT (Alanina Aminotransferase)¹⁰(C).

Em casos de colelitíase associada, pode-se ter aumento da fosfatase alcalina, bilirrubina total e gamaglutamiltransferase⁸(A).

A gasometria para determinação do pO₂ deve ser realizada com frequência, pois hipoxemia é bastante comum, além de se poder reconhecer a aproximação da síndrome da angústia respiratória. Nos primeiros dias da doença, é conveniente fazer essa dosagem de 12 em 12 horas²¹(D).

Por imagem

A ultrasonografia é um excelente auxílio para detectar complicações da pancreatite como a presença de fluido peritoneal, sangue peripancreático, abscessos, formação de pseudocistos, presença de litíase, dilatação do ducto biliar comum, aumento do volume pancreático e alteração da ecotextura glandular²¹(A).

Além disso, a ultrasonografia é inócua à mãe e ao feto e é especialmente útil no diagnóstico diferencial de gravidez ectópica²¹(A).

Tomografia computadorizada de abdome pode ser necessária em alguns casos para diagnóstico diferencial com patologias abdominais graves. Decidindo-se pela sua realização, é obrigatória a proteção fetal durante o exame¹⁸(A).

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada pode ser diagnóstica e terapêutica, possibilitando a esfincterectomia endoscópica e, dessa forma, protelar possível conduta cirúrgica. É considerada procedimento seguro durante a gestação, apesar de expor mãe e feto à radiação durante a realização da fluoroscopia, sendo obrigatória a proteção com aventais de chumbo¹⁸(A).

Colangiopancreatografia por meio da ressonância magnética também pode ser empregada. Não é invasiva, não há registros de complicações, independentemente de injeção de contraste e não tem radiação ionizante²²(D).

Avaliação do prognóstico materno

Para avaliação do prognóstico materno, são utilizados os critérios de Ranson (Tabela 1). A presença de 3 a 5 critérios correlaciona-se com mortalidade entre 10 e 20%. Acima de 6 critérios a mortalidade pode chegar a 50%, refletindo um quadro sistêmico²³(D).

Tratamento

Medidas gerais

O tratamento da pancreatite aguda durante a gravidez não difere do de pacientes não grávidas, sendo seu principal objetivo estabelecer o repouso da glândula por restrição de alimentos e líquidos, excetuando a utilização do recurso de nutrição

Tabela 1 - Critérios prognósticos de Ranson

No ato do diagnóstico
• Idade > 55 anos
• Leucocitose acima de 16.000/mm ³
• Glicemia > 200mg/dL
• Desidrogenase láctica > 350 U/L
• Aspartato aminotransferase (AST) >250 U/L
Durante as 48 horas iniciais
• Queda do hematócrito > 10mg/dL
• Aumento da ureia > 5 mg/dL
• Cálcio < 8 mg/dL
• PaO ₂ < 60 mmHg
• Déficit de bases > 4 mEq/L
• Sequestro de fluidos > 6L

Fonte: Ranson²³.

suplementar parenteral, considerado essencial para o início do tratamento para proteger o feto²⁴(B).

Medicamentoso

O tratamento inclui o uso de medicamentos como antiespasmódicos e analgésicos parenterais para alívio de dores, além do suporte com coloides, sucção nasogástrica, restrição alimentar e fluidos intravenosos para reposição hidroeletrólítica¹⁸(A).

O uso profilático de inibidores enzimáticos como a aprotinina não tem demonstrado qualquer benefício, bem como o uso de somatostatina, agentes bloqueadores dos receptores H₂ (cimetidina, ranitidina) e dos inibidores de bomba de prótons (IBP), podendo estes últimos ser usados com o objetivo de diminuir o estímulo gástrico e, portanto, pancreático¹⁸(A).

Além disso, o uso de antibióticos, apesar de controverso quanto ao momento mais adequado, é adotado quando a pancreatite está associada à colecistite ou à colangite, bem como nos casos de pancreatite necrotizante com cisto infectado ou necrose⁸(A).

Casos de hipertrigliceridemia recorrente durante a gravidez podem ter benefício se instituída a terapêutica profilática com dieta e ácidos graxos ômega-3¹¹(C).

Cirúrgico

Se a causa da pancreatite for litíase biliar persistente, a possibilidade de esfínterectomia endoscópica deve ser aventada, principalmente no final da gravidez²⁵(A).

Procedimentos cirúrgicos são requisitados também em pacientes com abscessos pancreáticos, ruptura de cistos ou severas hemorragias e nos casos de pancreatite secundária a lesões cirúrgicas²⁵(A).

Para pacientes com pancreatite necrotizante severa, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e papilotomia são usualmente realizados juntamente com terapia intensiva de suporte. Laparotomia com debridamento e drenagem podem ser indispensáveis em alguns casos⁹(D).

Interrupção da gestação

A interrupção da gestação nos casos de pancreatite é raramente indicada, pois não influencia a melhora materna. A indução do parto no terceiro trimestre nos casos de pancreatite aguda, ainda é controversa, também não oferecendo garantias de melhora materno-fetal⁹(D).

Deve ser realizada a monitorização cuidadosa nas pacientes em estado grave. Na evolução, cuidado especial deve ser dado à possibilidade de complicações como pseudocistos e abscessos pancreáticos¹⁸(A).

Discussão

É importante salientar que a pancreatite aguda na gravidez, embora possua baixa incidência³(C)⁴(A), deve ser encarada de maneira a considerar sua alta morbidade, principalmente na etiologia alcoólica, e considerável mortalidade, 3,6%, no período perinatal⁵(A). Logo, faz-se necessário diagnóstico correto e precoce, principalmente no terceiro trimestre, período de maior ocorrência³(C)⁴(A). Fatores de risco devem ser pesquisados, já que a pancreatite na gravidez tem como principal etiologia a litíase biliar, e que a própria gravidez pode ser, portanto, um fator de predisposição para esta causa devido à alteração fisiológica decorrente das alterações hormonais⁶(B)⁷(C). Após a caracterização do quadro de pancreatite aguda por dados clínicos, laboratoriais e diagnóstico por imagem, por meio de utilização de exames como ultrassonografia, tomografia computadorizada, colangiopancreatografia, entre outros, segue-se o tratamento. Evidências atuais demonstram a importância da escolha de nutrição parenteral, bem como o uso de antiespasmódicos, analgésicos para alívio de dor, hidratação intravenosa e uso de antibiótico em pacientes com pancreatite associada à colecistite e colangite, ou nos casos de pancreatite necrotizante com cisto infectado ou necrose. Quanto à cirurgia, ressalta-se a importância da esfínterectomia endoscópica principalmente no final da gravidez²⁵(A).

O conceito deve ser bem claro de que a interrupção da gestação nos casos de pancreatite está raramente indicada, bem como a indução no terceiro trimestre de gravidez, visto que não tem garantia de melhora materno-fetal e, portanto, não deve ser realizada de eleição⁹(D).

Considerações finais

Por se tratar de condição clínica de extrema relevância e ligada à significativa morbidade³(C)⁴(A) e mortalidade (3,6%) no período perinatal⁵(A), aspectos envolvendo diagnóstico preciso (baseado principalmente em achados de exame clínico e métodos laboratoriais) e tratamento adequado são de grande importância no manejo da pancreatite aguda na gestação.

Com relação ao tratamento, o principal objetivo, como nas não grávidas, é repousar o pâncreas por restrição de alimentos e líquidos, excetuando a utilização do recurso de nutrição su-

plementar parenteral, considerado essencial para o início do tratamento para proteger o feto²⁴(B).

A interrupção da gestação nos casos de pancreatite é raramente indicada, pois não influencia a melhora materna. A indução do parto no terceiro trimestre nos casos de pancreatite aguda, ainda é controversa, também não oferecendo garantias de melhora materno-fetal⁹(D).

Dessa maneira, a mulher acometida por pancreatite durante o período gestacional deve ser cuidadosamente acompanhada por uma equipe médica a fim de garantir o bom andamento da gravidez e o melhor prognóstico possível para o binômio mãe-feto.

Leituras suplementares

1. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(1):10-24.
2. Kemppainen E, Puolakkainen P. Non-alcoholic etiologies of acute pancreatitis - exclusion of other etiologic factors besides alcohol and gallstones. *Pancreatol.* 2007;7(2-3):142-6.
3. Kim EJ, Baik JC, Chung JY, Kwon YI, Moon JS, Park YS. A case of acute pancreatitis of the pregnancy. *Korean J Obstet Gynecol.* 2005; 48(8):1967-70.
4. Angelini DJ. Obstetric triage revisited: update on non-obstetric surgical conditions in pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2003;48(2):111-8.
5. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(5):1075-81.
6. Casulari LA, Wesgueber M, Silva, RCB, Soares HF, Domingues L. Hipertrigliceridemia familiar grave durante a gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001; 23(6):397-401.
7. Knopp RH, Warth MR, Carrol CJ. Lipid metabolism in pregnancy: changes in lipoprotein, triglyceride and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. *J Reprod Med.* 1993;10:91-101.
8. Chebli JMF, Ferrari Jr AP, Silva MRR, Borges DR, Atallah AN, Neves MM. Microcristais biliares na pancreatite aguda idiopática: indicio para etiologia biliar oculta subjacente. *Arq Gastroenterol.* 2000; 37(2):93-101.
9. Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
10. Hieronimus S, Benlian P, Bayer P, Bongain A, Fredenrich A. Combination of apolipoprotein E2 and lipoprotein lipase heterozygosity causes severe hypertriglyceridemia during pregnancy. *Diabetes Metab.* 2005;31:295-7.
11. Takaishi K, Miyoshi J, Matsumura T, Honda R, Ohba T, Katabuchi H. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis during pregnancy: prevention with diet therapy and omega-3 fatty acids in the following pregnancy. *Nutrition.* 2009;25:1094-97.
12. Pitchumoni CS, Bordalo O. Evaluation of hypotheses on pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(4):637-47.
13. Hallberg P, Hallberg E, Amini H. Acute pancreatitis following medical abortion: Case report. *BMC Womens Health.* 2004;4(1):1.
14. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR, Sibai B. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:502-5.
15. Parmar MS. Pancreatic necrosis associated with preeclampsia-eclampsia. *JOP.* 2004;5(2):101-4.
16. Henriques PRF, Abrantes WL, Souza RG, Lima AS, Capuruço CEP, Pitella JEH. Pancreatite necro-hemorrágica por ascariíase intraparenquimatosa: relato de um caso tratado cirurgicamente. *Ver Med Minas Gerais.* 1992;2(3):175-8.
17. Madsen RB, Djurhuus H. Acute pancreatitis caused by *Ascaris lubricoides*. *Ugeskr Laeger.* 2000;162(26):3730-1.
18. Triviño T, Lopes Filho GJ, Torrez FRA. Pancreatite aguda: o que mudou? *Gastroenterol Endosc Digest.* 2002;21(2):69-76.
19. Sanhueza PR, Yaksic NB; Chahuán KI, Corvalán JA. Pancreatitis aguda en el embarazo: a propósito de un caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69(1):48-51.
20. Karsenti D, Bacq Y, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J. Serum amylase and lipase activities in normal pregnancy: a prospective case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):697-9.
21. Machado MM, Rosa ACF, Barros N, Cerri LMO, Azeredo LM, Cerri GG. Pancreatite aguda leve: avaliação pela ultra-sonografia. estudo prospectivo. *Radiol Bras.* 2002;35(4):213-6.
22. Pisani JC, Bacelar A, Malafaia O, Ribas-Filho, JM, Czezcko NG, Nassif PAN. Estudo comparativo entre a colangiopancreatografia por ressonância magnética e a colangiopancreatografia endoscópica no diagnóstico das obstruções biliopancreáticas. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2001;38(3):149-157.
23. Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 1982;77:633-8.
24. Forget S, Senesse P, Burllet G, Lacroix N, Boulot P. Total parenteral nutrition for recurrent episodes of acute pancreatitis during pregnancy. A case report and literature review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36(8):817-20
25. Barthel JS, Chowdhury T, Miedema BW. Endoscopic sphincterotomy for the treatment of gallstone pancreatitis during pregnancy. *Surg Endosc.* 1998;12:394-9.