

## A pancreatite aguda na visão do imunologista

### *Acute pancreatitis in the vision of Immunologists*

M. Teresita Bendicho<sup>1</sup>, Jorge Carvalho Guedes<sup>2</sup>, Luis Guilherme Lyra<sup>2</sup>, Roberto Meyer<sup>3</sup>, Denise C. Lemaire<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde- Universidade Federal da Bahia; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; <sup>2</sup>Serviço de Gastro-Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos- Universidade Federal da Bahia; <sup>3</sup>Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde- Universidade Federal da Bahia; <sup>4</sup>Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia; Universidade do Estado da Bahia; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, BA, Brasil

#### Resumo

A pancreatite aguda é um processo inflamatório do pâncreas, decorrente da ação de enzimas inadequadamente ativadas, que causam edema, hemorragia e até necrose pancreática e peripancreática. As células acinares presentes no pâncreas assim como as células estelares pancreáticas tem sido alvo de estudo como participantes na formação do processo inflamatório juntamente com outras células inflamatórias. Diversas citocinas são liberadas durante a pancreatite, e assim, o processo inflamatório inicialmente local, pode ter uma repercussão sistêmica importante, e o paciente poderá apresentar hipovolemia, comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas e possibilidade de óbito. A condição clínica da pancreatite na forma leve ou grave dependerá da extensão do processo e das complicações que podem advir.

**Palavras-chave:** Pancreatite aguda – Citocinas – Necrose pancreática.

#### Abstract

*The acute pancreatitis is an inflammatory process of the pancreas, resulting from the action of enzymes activated inappropriately, causing swelling, bleeding and even pancreatic necrosis and peripancreatic. The acinar cells in the pancreas and stellar cells pancreatic has been the study as participants in shaping the inflammatory process along with other inflammatory cells. Several cytokines are released during pancreatitis, and thus, the local inflammatory process initially, may have an important systemic impact, and the patient may present hypovolemia, involvement of multiple organs and systems and the possibility of death. The clinical condition of pancreatitis as mild or severe depends on the length of the process and the complications that may arise.*

**Keywords:** Acute pancreatitis – Cytokine – Pancreatic necrosis.

#### INTRODUÇÃO

A principal doença associada ao pâncreas exógeno é a pancreatite, inflamação do parênquima pancreático. A pancreatite pode ser classificada em aguda e crônica. O termo pancreatite aguda foi firmado no primeiro Simpósio Internacional de Marseille e, em 1992, no Simpósio em Atlanta, quando, por consenso, os principais estudiosos no assunto a definiram como “um processo inflamatório do pâncreas com envolvimento variável de tecidos locais ou em sistemas de órgãos remotos” (GODINHO, 2000; PACHECO; NISHIOKA; OLIVEIRA, 2003; CARNEIRO; BATISTA, 2004). A pancreatite aguda (PA) é uma doença que tem como substrato um processo inflamatório do pâncreas, decorrente da ação de enzimas inadequadamente ativadas, que causam edema, hemorragia e até necrose pancreática e peripancreática. O paciente pode apresentar um quadro de PA leve, edematosa intersticial ou grave, necro-hemorrágica, com repercussão sistêmica importante,

hipovolemia, comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas e possibilidade de óbito. (RAMOS, 2000)

Diversos fatores etiológicos já foram estabelecidos na PA. A litíase biliar é considerada a causa mais comum, mas a PA pode ocorrer devido a traumas, drogas, causas infecciosas, vasculares e raramente por manuseio endoscópico (GUEDES et al., 2006). Ainda há uma parcela de pacientes com pancreatite idiopática, em que a etiologia é desconhecida (GODINHO, 2000; TRIVIÑO; LOPES FILHO; TORREZ, 2002).

A necrose do pâncreas ocorre em 20 a 30% do total das PA, porém, nas formas graves, a frequência de necrose é mais elevada. A necrose pancreática pode ser quantificada através da bioimagem por tomografia computadorizada, utilizando-se os critérios radiológicos de “Baltazar”. Esse fato tem relevância clínica, considerando que muitos autores admitem o uso de antibióticos quando, pelos critérios de Baltazar, verifica-se necrose em mais de 30% do parênquima pancreático.

O curso clínico da PA tem duas fases:

1ª) a precoce ou “toxêmica” (até duas semanas), em que predomina a hipotensão, hipovolemia, íleus prolongado, oligúria, dispneia ou a síndrome da

Recebido em 08 de junho de 2009; revisado em 02 de dezembro de 2009

Correspondência / Correspondence: Dra. Maria Teresita Bendicho. Instituto de Ciências da Saúde - Laboratório de Imunologia. Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. 40.110.100 Salvador – Bahia – Brasil. E-mail: mtb@ufba.br.

disfunção múltipla de órgãos (MODS). A insuficiência renal é relativamente frequente e reversível com a resolução da pancreatite, mas o desenvolvimento de insuficiência respiratória é uma complicação grave, associada, muitas vezes, com o êxito letal.

2ª) a fase tardia, com predominância das complicações sépticas, locais ou sistêmicas.

Na PA grave, é frequente a infecção dos tecidos necrosados, porém a resolução espontânea do processo ocorre em 50% dos pacientes. O risco de sepse é maior a partir da terceira semana; entretanto a sepse pode ser observada na fase tardia e mesmo na fase precoce. O quadro "toxêmico" amplia e agrava os sintomas, com influência negativa na evolução da doença (RAMOS, 2000; CARNEIRO; BATISTA, 2004; FANTINI; TOMASSETTI; PEZZILLI, 2006).

O pseudocisto é uma complicação tardia, muitas vezes assintomática, descrita em 10% a 20% dos doentes com PA grave. Entretanto, pode apresentar-se com manifestações clínicas por compressão extrínseca de órgãos, por infecção, hemorragias intracísticas ou por rotura. Outras complicações gastrointestinais podem ser observadas, como hemorragias, necrose cólica, perfurações ou fístulas (RAMOS, 2000; FANTINI; TOMASSETTI; PEZZILLI, 2006; FROSSARD; HADENGUE; PASTOR, 2001).

#### CÉLULA ACINAR

A célula acinar é a unidade formadora dos ácinos presentes na região exócrina do pâncreas, responsável pela síntese das enzimas digestivas. As enzimas são armazenadas e excretadas na forma inativa. Alguns mecanismos contribuem para que essas enzimas se mantenham inativas, limitando, assim, danos decorrentes de sua ação no pâncreas. Entre eles, destaca-se a impermeabilidade dos compartimentos intracelulares que as armazenam, impedindo a entrada de outras proteínas que as possam ativar e também o pH inadequado para sua ativação. Além disso, nesse grupo de enzimas, há uma protease que degrada a tripsina ativada (MOLERO et al., 2003; LEUNG; IP, 2006, WEISS; HALANGK; LERCH, 2008).

#### HIPÓTESES SOBRE O MECANISMO INICIADOR DA LESÃO

Em modelo animal, foi comprovado que, no início da indução da pancreatite, é produzido um bloqueio da secreção enzimática apical na célula acinar e uma colocalização de enzimas lisossomais (ex: catepsina B) e zimogênios (ex: tripsinogênio) nas mesmas organelas. Esse mecanismo fornece as condições adequadas para a ativação dessas enzimas, iniciando a lise da membrana e das proteínas celulares (SALUJA et al, 1997).

Uma hipótese para explicar como se inicia a PA é a ativação intracelular de tripsina. Essa ativação não seria limitada ou impedida pelos mecanismos de proteção da própria célula. Isso seria devido à deficiência desses mecanismos, ou por eles possuírem capacidade inferior

à necessária para conter um processo de ativação dessa magnitude. Essa ativação de zimogênios levaria à destruição da célula acinar, estendendo o processo de autodigestão intra e peripancreático. O subsequente curso da PA resultaria do balanço entre as proteases ativadas e as proteases inibitórias. Ainda não são devidamente entendidos os processos que levam a essa ativação prematura (GODINHO, 2000; TRIVIÑO; LOPES FILHO; TORREZ, 2002; GUZMAN; RUDNICKI, 2006; EL FAR et al., 2007; WEISS; HALANGK; LERCH, 2008). Molero e colaboradores (2003) sugerem que essa sequência de eventos seria uma das possíveis explicações, mas, também se referem a estudos experimentais nos quais a catepsina B não é requerida, bem como a outros estudos que mostram que a gravidade da PA é independente da ativação de tripsina.

De acordo com esse modelo descrito, a célula acinar, que está presente no pâncreas na forma inativa, seria ativada, tornando-se capaz de liberar uma série de fatores potencialmente lesivos de alcance local e sistêmico, como fator ativador de plaquetas (*platelet activating factor* - PAF), espécies de oxigênio reativo (*reactive oxygen species* - ROS), TGF- $\beta$ , óxido nítrico (NO), TNF- $\alpha$ , IL-6 e quimiocinas (MOLERO et al., 2003; LEINDLER et al., 2004; RAMUDO et al., 2005). As quimiocinas secretadas atraem leucócitos, inicialmente neutrófilos e posteriormente monomorfonucleares (KIMURA et al., 2003). Os neutrófilos, cuja presença no início do processo da PA já é comprovada, controlam a atividade das células estelares mediante a secreção de citocinas e NO, e as metaloproteinases da matriz (MMP) degradam fibras de colágeno I, o que estimula a sobrevivência de miofibroblastos ativados (MOLERO et al., 2003).

#### ATUAÇÃO DAS CÉLULAS ESTELARES PANCREÁTICAS

Miofibroblastos são células residentes intersticiais que têm como precursoras as células estelares do pâncreas (CEP) e se localizam em área peracinar ou perivascular. As CEP possuem projeções em forma de estrelas por meio das quais estabelecem contato entre elas, com células acinares, ductais e endoteliais (MOLERO et al., 2003). Estudos em cultura têm identificado numerosos fatores de crescimento: citocinas, hormônios, moléculas de sinalização intracelular e fatores regulatórios da ativação das CEP. São eles: citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, e TNF- $\alpha$ ), fatores de crescimento (PDGF e TGF- $\beta$ ), angiotensina II e ROS liberadas pelas células vizinhas, e por leucócitos, recrutados em resposta ao dano pancreático. As CEP ativadas, por sua vez, podem produzir fatores autócrinos, tais como PDGF, TGF- $\beta$ , citocinas (IL-1, IL-6 e TRAIL) e ciclooxigenase-2 (COX-2), que podem perpetuar o fenótipo de células ativadas (APTE; WILSON, 2003; JASTER, 2004; OMARY et al., 2007).

#### FASES DA PANCREATITE AGUDA

Após o evento inicial, a PA passa por três fases, que

são: 1ª) uma resposta inflamatória local; 2ª) uma resposta sistêmica, que pode resultar na falha de um ou múltiplos órgãos; 3ª) mais tardiamente, pode ocorrer uma infecção pela translocação de bactérias intestinais. Pacientes com PA grave podem passar por todas as fases, mas, nos casos da PA leve, a doença pode ser resolvida na primeira fase, tendo repercussão apenas local (KINGSNORTH, 1997).

### A INFLAMAÇÃO NO PÂNCREAS

A inflamação tem um papel decisivo na evolução da PA. O recrutamento pancreático de células inflamatórias é um fenômeno precoce no agravamento da doença. Na PA experimental, a depleção dos leucócitos circulantes diminui a intensidade da lesão local e da resposta inflamatória sistêmica (GODINHO, 2000). Em alguns casos de PA, o estímulo leucocitário é excessivo, levando a um importante acúmulo de leucócitos, principalmente neutrófilos, mas também de macrófagos, monócitos e linfócitos. Essas células são responsáveis pela liberação de vários mediadores inflamatórios com ação local e sistêmica: elastase e fosfolipase A2 de tipo II, ROS e citocinas (GODINHO, 2000).

O PAF tem ação pró-inflamatória e atua como mediador da interação entre as células polimorfonucleares e células endoteliais, facilitando a migração das células polimorfonucleares ativadas para os tecidos. O PAF atua em concentrações muito baixas via receptor de superfície celular, e é um importante mediador das funções fisiológicas do pâncreas (KINGSNORTH, 1997; GODINHO, 2000).

As ROS não são produzidas por todas as células em condições normais; mas, quando há uma demanda metabólica, elas são produzidas a partir da cadeia respiratória mitocondrial ou de complexos enzimáticos localizados no citosol ou em membranas celulares. Alguns estudos têm mostrado a presença de elevada produção de ROS (GOUGH et al., 1990) na fase inicial da pancreatite; as ROS também têm sido relacionadas à lesão acinar (RAU et al., 2000). Além da produção na fase inicial, as ROS podem ser formadas durante todo o processo da pancreatite, em decorrência da morte celular, lesão endotelial ou produzida por células polimorfonucleares presentes no local (MOLERO et al., 2003).

As ROS ativam miofibroblastos, aumentam a permeabilidade vascular observada na pancreatite e favorecem a adesão leucocitária pela indução da expressão de moléculas de adesão (MOLERO et al., 2003). As ROS levam também ao consumo das defesas celulares antioxidantes, o que contribui para o agravamento da PA (GODINHO, 2000). Tecidos distantes do pâncreas podem ser lesados diretamente pela liberação e difusão sanguínea de xantina-oxidase, cuja atividade gera superóxido (MOLERO et al., 2003).

A fosfolipase A<sub>2</sub> hidrolisa folípeidos de membrana celular, produzindo ácido araquidônico que, por sua vez,

é convertido em prostaglandinas e leucotrienos com potentes ações vasculares, contribuindo para o agravamento do processo inflamatório local e provocando, na presença de sais biliares, necrose parenquimatosa e adiposa grave. Contribui também para as complicações sistêmicas da PA, degradando a lecitina, principal componente do surfactante alveolar, e pela ativação do PAF, componente da membrana lipídica e da formação de prostaglandinas (GODINHO, 2000).

Um estudo mostrou que a resposta proliferativa de linfócitos periféricos com mitógenos, nas fases iniciais da PA, está diminuída (PEZZILLI et al., 1997). A ativação de linfócitos não afeta os eventos iniciais que desencadeiam o dano pancreático, mas modula a resposta sistêmica, em particular o dano pulmonar causado pela PA (PEZZILLI et al., 1997; MAYER et al., 2000). Em pacientes com PA, foi identificada uma depleção de linfócitos, sendo mais acentuada em pacientes com PA grave (UEHARA et al., 2003; PIETRUCZUK et al., 2006), assim como a ocorrência de fraca ativação de células B em sangue periférico nesses pacientes (PEZZILLI et al., 2003). Uma hipótese para essa diminuição de linfócitos no sangue periférico dos pacientes com PA seria a migração dessas células para os sítios da inflamação, incluindo o pâncreas e outros tecidos, como pulmão ou rins, como parte da SIRS. Outra hipótese seria a eliminação dessas células por apoptose ou, ainda, a ocorrência de ambos os processos (UEHARA et al., 2003).

### APOPTOSE E NECROSE PANCREÁTICA

A célula acinar, após ser danificada de forma letal, morre por necrose ou apoptose. A apoptose foi predominantemente encontrada na forma leve da pancreatite, e a necrose na forma grave. A apoptose das células acinares causa menos destruição para o pâncreas que a necrose, e os dois processos podem ser induzidos por neutrófilos (LEINDLER et al., 2004; GUZMAN; RUDNICKI, 2006).

Na porção exterior do pâncreas, é encontrada gordura, a qual varia quantitativamente nos diferentes indivíduos. Essa gordura pode necrosar durante o processo da PA, devido às enzimas lipolíticas liberadas pelas células acinares lesadas. Para a resolução da necrose gordurosa, irá influenciar a localização e o tamanho da área afetada. Pequenas áreas de necrose gordurosa na superfície do pâncreas caracterizam a pancreatite leve, que é resolvida completamente. O material necrótico, rico em lipídios, é fagocitado por macrófagos, depois substituídos por pequenos focos de tecido fibrótico (KLÖPPEL; MAILLET, 1991).

Quando a área necrótica liquefeita é maior, caracteriza-se a pancreatite grave, demarcada por macrófagos, que pode também ser reabsorvida rapidamente por essas células. Se não é espontânea, os macrófagos são substituídos por finas camadas de tecido granuloso entre 10 e 20 dias da doença. Após 20 a 30 dias, o tecido granuloso, rico em hemossiderina, forma

a cápsula fibrótica, a qual gradualmente aumenta sua espessura e forma uma grossa parede visível. Assim, está desenvolvido o pseudocisto. O fato de muitos pseudocistos conterem suco pancreático sugere comunicação com o sistema de ductos pancreáticos. Isso pode ser o motivo pelo qual o pseudocisto aumenta de tamanho com o tempo, podendo comprimir ou perfurar tais estruturas, como os ductos biliares, o duodeno, o estômago, os vasos sanguíneos, ou o peritônio (KLÖPPEL; MAILLET, 1991).

Se ocorrer infecção com bactérias da necrose gordurosa, no momento que as áreas necróticas são demarcadas, ocorre a formação de uma fina camada de macrófagos ou de tecido granular. A infecção das cavidades pode evoluir para peritonite (KLÖPPEL; MAILLET, 1991).

#### AÇÕES DESENVOLVIDAS PELAS CITOCINAS NA PA

O TNF- $\alpha$  e o IL-1 $\beta$  são produzidos predominantemente por macrófagos e detectados precocemente após indução de PA experimental. Suas ações são sinérgicas. Essas citocinas não intervêm na ativação dos zimogênios, mas são os principais mediadores da cascata inflamatória subsequente e do choque por SIRS (GODINHO, 2000).

O TNF- $\alpha$  é uma citocina produzida em resposta a numerosos estímulos, e induz a inflamação aguda pelo aumento da permeabilidade endotelial, recrutamento de células inflamatórias e estímulo para liberação de superóxido e citocinas pelas células polimorfonucleares. Alguns estudos clínicos e experimentais têm mostrado que as concentrações séricas do TNF- $\alpha$  e do seu receptor estão aumentadas em pacientes com PA, e parece haver uma associação desse aumento com a gravidade da doença (GRANELL et al., 2004). Devido à vida média curta dessa citocina, sua quantificação em sangue periférico é difícil (DE BEAUX et al., 1996), sendo, por isso, detectável apenas em 10% a 40% dos pacientes. O TNF- $\alpha$  possui ações autócrinas, parácrinas e endócrinas (KINGSNORTH, 1997). Granell e colaboradores (2004), em estudo experimental de PA, avaliaram a cinética do TNF- $\alpha$  e concluíram que a presença do seu receptor solúvel teria um efeito protetor, por limitar a ação excessiva do TNF- $\alpha$ .

A IL-1 possui muitas das propriedades do TNF- $\alpha$ . A medida do seu antagonista natural (IL-1ra) pode ser utilizada para avaliar o grau de estímulo ocorrido da IL-1, já que a sua detecção é prejudicada por sua curta vida média (KINGSNORTH, 1997). A IL-1 é liberada durante a inflamação aguda e a inflamação crônica, e é responsável por muitos sintomas durante o SIRS (FROSSARD; HADENGUE; PASTOR, 2001).

O IL-6 é o principal mediador da resposta de proteínas de fase aguda. Nas primeiras horas da doença, sua concentração sérica está aumentada e, entre três e seis horas após o início do processo, atinge o maior pico, sendo anterior à elevação da concentração sérica da

proteína C reativa (KINGSNORTH, 1997; MAYER et al., 2000; BHATANAGAR; WIG; MAJUDAMDAR, 2003). Em um estudo com cultura de células, foi mostrada a presença de inibidores de IL-6 em pacientes com PA, diferentemente dos achados em pacientes com sepse. Com isso, os autores sugeriram que poderiam existir diferentes vias de liberação de citocinas pró-inflamatórias, ou uma nova ação anti-inflamatória do soro desses pacientes (KOUSSOULAS et al., 2006).

A IL-10 tem ação protetora, ao regular negativamente as citocinas pró-inflamatórias e prevenir maior lesão tecidual (GODINHO, 2000). Algumas funções dos macrófagos são inibidas, como a produção de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  e liberação de radicais livres (KINGSNORTH, 1997; CHEN, 1999); também diminui a resposta imune celular, suprimindo a produção de IL-2 e IFN- $\gamma$  (CHEN et al., 1999). A IL-10 é um fator prognóstico nas primeiras 24 horas de PA, sendo mais elevado em doentes com PA leve (CHEN et al., 1999; MAYER et al., 2000; GODINHO, 2000).

Em estudo com camundongos IL-10 *knock out*, foi observado que eles apresentam aumento da produção de citocinas inflamatórias, e neles é frequente o aparecimento de doenças inflamatórias (CONTI et al., 2003). Em outro estudo experimental com ratos IL-10 *knock out*, foi observado que as células fagocitárias escapam de seu controle habitual e infiltram-se maciçamente no intestino, entrando em contato com as endotoxinas das enterobactérias comensais (KOTENKO, 2002). Esses ratos não podem controlar a produção de citocinas pelos macrófagos estimulados com endotoxinas. Por essa razão, têm níveis elevados de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 no soro. Histologicamente, essa doença dos ratos simula algumas doenças inflamatórias do tubo digestivo dos humanos (KOTENKO, 2002).

#### REFERÊNCIAS

- APE, M.V.; WILSON, J.S. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, Hagerstown, v.27, p.316-320, 2003.
- BHATANAGAR, A.; WIG, J.D.; MAJUDAMDAR, S. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis. *ANZ J. Surg.*, Carlton, v.73, p.59-64, 2003.
- CARNEIRO, M.C.; BATISTA, R.S. O mosaico patogênico da pancreatite aguda. *R. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, v.31, n.6, p.391-397, 2004.
- CHEN, C.C. et al. Serum interleukin 10 and 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut*, London, v.45, p.895-899, 1999.
- CONTI, P. et al. IL-10, an inflammatory/inhibitory cytokine, but not always. *Immunol. Lett.*, Amsterdam, v.86, p.123-129, 2003.
- DE BEAUX, A.C. et al. Serum concentration of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, Chichester, v.83, n.3, p.349-353, 1996.
- ELFAR, M. et al. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease. *Surg. Clin. North Am.*, Philadelphia, v.87, p.1325-1340, 2007.
- FANTINI, L.; TOMASSETTI, P.; PEZZILLI, R. Management of acute pancreatitis in clinical practice: current knowledge and future perspectives. *World J. Emerg. Surg.*, London, v.1, p.16, 2006.

- FROSSARD, J.L.; HADENGUE, A.; PASTOR, C.M. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, New York, v.164, p.162-170, 2001.
- GODINHO, R. Etiopatogenia da pancreatite aguda. *R. Port. Med. Intensiva*, Lisboa, v.9, n.2, p.123-136, 2000.
- GOUGH, D.B. et al. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br. J. Surg.*, Chichester, v.77, p.1256-1259, 1990.
- GRANELL, S. et al. Circulating TNF- $\alpha$  and its soluble receptors during experimental acute pancreatitis. *Cytokine*, San Diego, v.25, p.187-191, 2004.
- GUEDES, J.C. et al. Características etiológicas e clínicas da pancreatite crônica em pacientes da Bahia. *GED, Gastroenterol. Endosc. Digest.*, São Paulo, v.25, p.S190, 2006. Supl.1.
- GUZMAN, E. A.; RUDNICKI, M. Intricacies of host response in acute pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.*, Chicago, v.202, n.3, p.509-519, 2006.
- JASTER, R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. *Mol. Cancer*, London, v.3, p.26, 2004.
- KIMURA, Y. et al. Dynamic aspects of granulocyte activation in acute pancreatitis. *Pancreas*, Hagerstown, v.27, n.2, p.127-132, 2003.
- KINGSNORTH, A. Role of cytokine and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut*, London, v.40, p.1-4, 1997.
- KLÖPPEL, G.; MAILLET, B. Chronic pancreatitis: evolution of the disease. *Hepatogastroenterology*, Athens, v.38, n.5, p.408-412, 1991.
- KOTENKO, S.V. The family of IL-10 related cytokines and their receptors: related, but to what extent? *Cyt. Growth Fact. Rev.*, Oxford, v.13, p.223-240, 2002.
- KOUSSOULAS, V. et al. Monocytes in systematic inflammatory response syndrome: differences between sepsis and acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v.12, n.41, p.6711-6714, 2006.
- LEINDLER, L. et al. Importance of cytokines, nitric oxide, and apoptosis in the pathological process of necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas*, Hagerstown, v.29, p.157-161, 2004.
- LEUNG, S.; IP, S.P. Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, Exeter, v.38, p.1024-1030, 2006.
- MAYER, J. et al. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*, London, v.47, p.546-552, 2000.
- MOLERO, X. et al. Nuevos horizontes en los mecanismos de la lesión aguda y crónica del páncreas. *Gastroenterol. Hepatol.*, Barcelona, v.2, n.7, p.437-446, 2003.
- OMARY, M.B. et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J. Clin. Invest.*, Thorofare, v.117, p.50-59, 2007.
- PACHECO, R.C.; NISHIOKA, S.A.; OLIVEIRA, L.C.M. Validade da amilase e da lipase no diagnóstico diferencial entre pancreatite aguda/crônica agudizada e outras causas de dor abdominal aguda. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v.40, n.4, p.233-238, 2003.
- PEZZILLI, R. et al. Early activation of peripheral lymphocytes in human acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, New York, v.36, n.4, p.360-363, 2003.
- PEZZILLI, R. et al. Impaired lymphocyte proliferation in human acute pancreatitis. *Digestion*, Basel, v.58, p.431-436, 1997.
- PIETRUCZUK, M. et al. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v.12, n.33, p.5344-5351, 2006.
- RAMOS, A. Pancreatite aguda grave : clínica. *R. Port. Med. Intensiva*, Lisboa, v.9, n.2, p.137-139, 2000.
- RAMUDO, L. et al. Pro- and anti-inflammatory response of acinar cells during acute pancreatitis: effect of N-acetyl cysteine. *Cytokine*, San Diego, v.32, n.3/4, p.125-131, 2005.
- RAU, B. et al. Pathophysiological role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann. Surg.*, Philadelphia, v.231, p.352-360, 2000.
- SALUJA, A.K. et al. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology*, Philadelphia, v.113, p.304-310, 1997.
- TRIVIÑO, T.; LOPES FILHO, G.J.; TORREZ, F.R.A. Pancreatite aguda: o que mudou? *GED, Gastroenterol. Endosc. Digest.*, São Paulo, v.21, n.2, p.69-76, 2002.
- UEHARA, S. et al. Acute pancreatitis. immune function in patients with acute pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Melbourne, v.18, n.4, p.363-370, 2003.
- WEISS, F.U.; HALANGK, W.; LERCH, M.M. New advances in pancreatic cell physiology and pathophysiology. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, Amsterdam, v.22, n.1, p.3-15, 2008.