



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Pancreatite Aguda-Estratificação de risco**

**Daniana Alexandra Sirgado de Alpoim Condado**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Rui Sousa

**Covilhã, Maio de 2012**



# Agradecimentos

Ao meu orientador de tese Dr. Rui Sousa, meus sinceros agradecimentos, pelo seu incentivo, pela orientação na elaboração deste trabalho, pelo incondicional apoio e disponibilidade, pelo auxílio no desenvolvimento da minha maturidade científica.

Aos meus pais, avós e familiares pelo seu amor e apoio incondicional, pela paciência e sorrisos nos momentos mais difíceis.

A Deus, por me ter concedido, sabedoria, paciência e conforto nos momentos difíceis, permitindo finalizar mais esta etapa da minha vida.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.



# Resumo

A pancreatite aguda é definida como uma condição inflamatória aguda do pâncreas, com acometimento variável das estruturas peripancreáticas e órgãos a distância, cuja gênese depende da autodigestão do seu parênquima pelas próprias enzimas pancreáticas. Representa uma das principais causas de internamento em unidades de cuidados intensivos de gastroenterologia. A sua incidência varia nos diferentes países e depende da etiologia. A sua patogênese ainda não está completamente esclarecida, mas conhecem-se múltiplas condições predisponentes. A severidade é variável, podendo apresentar-se de forma autolimitada até evolução para falência de múltiplos órgãos e sistemas, sepsis e morte. Na maioria dos casos as apresentações são brandas e tratadas com suporte clínico. Já nos casos mais graves, comporta-se como doença multissistêmica e leva a síndrome da resposta inflamatória, com alta letalidade, sendo necessário cuidado especializado e intervenção cirúrgica. Existem critérios de gravidade cientificamente validados e é neles que se deve basear a abordagem clínica, com a adequação da terapêutica a cada caso individual.

No presente artigo pretende-se fazer uma revisão da literatura em relação às diferentes vertentes da patologia, recolhendo a informação mais atualizada acerca da sua correta abordagem. Para tal, foi realizada uma pesquisa alargada da literatura científica acerca da Pancreatite Aguda, utilizando como motor de busca PubMed, Medscape, google, literatura cinzenta e livros publicados no âmbito da temática.

## Palavras-Chave:

*Pancreatite Aguda; Pancreatite Aguda Severa; Pâncreas; Etiologia; Prognóstico; Mortalidade.*



# Abstract

Acute pancreatitis is defined as an acute inflammatory condition of the pancreas, with involvement of the variable peripancreatic structures and organs at distance, genesis of which depends from autodigestion of its own parenchyma by pancreatic enzymes. Represents a major cause of hospitalization in intensive care units of gastroenterology. Its incidence varies in different countries and depends on the etiology. Their pathogenesis is not yet fully understood, but are known multiple predisposing conditions. The severity is variable and can present itself in a self-limited evolution up to failure of multiple organs and systems, sepsis and death. In most cases the presentations are mild and treated with clinical support. Yet in severe cases, it behaves as multisystemic disease and leads to inflammatory response syndrome with high mortality, requiring specialized care and surgical intervention. There are scientifically settled severity criteria and it is them that should be based on the clinical approach, with the adequacy of therapy in each individual case.

In this article we intend to do a literature review of the pathology, collecting the most updated recommendations about their management. For that purpose, an extensive search of scientific literature about acute pancreatitis was made, using as a search engine PubMed, Medscape, google, gray literature and books in the subject.

## KEYWORDS:

*Acute Pancreatitis; Severe Acute Pancreatitis; Pancreas; Etiology; Prognosis; Mortality.*



# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract .....	vii
Índice .....	ix
Lista de Figuras .....	xi
Lista de Tabelas .....	xiii
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	xv
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	4
2.1. Anatomia e fisiologia do pâncreas .....	4
2.2. Definição e Fisiopatologia .....	6
2.3. Epidemiologia.....	9
2.4. Etiologia.....	10
2.5. Apresentação clínica: Sinais e Sintomas .....	21
2.6. Exames complementares de diagnóstico.....	22
2.7. Estratificação do risco .....	29
3. CONCLUSÃO .....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43



# Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Localização do pâncreas no espaço retroperitoneal superior e divisão anatômica do pâncreas em 4 porções .....	4
<b>Figura 2:</b> Irrigação arterial e venosa do pâncreas. ....	5
<b>Figura 3:</b> Porção exócrina e endócrina do pâncreas .....	6
<b>Figura 4:</b> Principais processos de fisiopatologia da pancreatite aguda, nomeadamente inflamação/ edema e morte celular.....	8
<b>Figura 5:</b> Eventos celulares que resultam em pancreatite aguda .....	8
<b>Figura 6:</b> Amostra de sangue de um paciente com um nível de triglicéridos de 1200 mg/dL num tubo separador de soro .....	16
<b>Figura 7:</b> Sinal de Grey Turner .....	22
<b>Figura 8:</b> Sinal de Cullen .....	22
<b>Figura 9:</b> Marcadores séricos de lesão pancreática .....	25
<b>Figura 10:</b> Ansa de sentinela .....	26
<b>Figura 11:</b> Sinal cut-off do cólon .....	27
<b>Figura 12:</b> Ecografia abdominal da PA.....	27
<b>Figura 13:</b> TC Pancreatite aguda necrotizante .....	28
<b>Figura 14:</b> Ressonância magnética com gadolínio de um paciente com PA.....	29



# Lista de Tabelas

Tabela 1: Etiologia da Pancreatite Aguda.....	11
Tabela 2: Fatores que aumentam o risco de pancreatite pós-CPRE.....	18
Tabela 3: Sistema de classificação de drogas indutoras de PA.....	19
Tabela 4: Resumo dos fármacos implicados na etiologia da PA com base na classe de drogas	20
Tabela 5: Diagnóstico diferencial de Pancreatite Aguda.....	23
Tabela 6: Clínica, exames laboratoriais e de imagem na PA.....	23
Tabela 7: Diagnóstico diferencial de hiperamilasemia.....	24
Tabela 8: Critérios de pancreatite aguda grave.....	30
Tabela 9: Índice de gravidade do estadiamento por TC.....	34
Tabela 10: Critérios de Ranson.....	35
Tabela 11: Critério APACHE II.....	36
Tabela 12: Critérios de Glasgow.....	36
Tabela 13: Síndrome Resposta Inflamatória Sistêmica.....	37
Tabela 14: Avaliação BISAP.....	38
Tabela 15: Critério JSS.....	38
Tabela 16: Avaliação HAPS prevendo o curso de PA sem gravidade.....	39
Tabela 17: Critério MODS modificado.....	40
Tabela 18: Critério SOFA.....	40
Tabela 19: Critério POP.....	41



# Lista de Siglas e Abreviaturas

ACG: American College of Gastroentelogy

AGA: American Gastroenterological Association

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

APO-CII: Apolipoproteína C2

ALT: Alanina transaminase

AST: Aspartato transaminase

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

BUN: Blood Urin Nitrogen

CCK: Colecistoquinina

CFTR: Gene regulador transmembranar da fibrose quística

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CPRM: Colangiopancreatografia por ressonância magnética

GI: Gastrointestinais

HAPS: Harmless Acute Pancreatitis Score

HTG: Hipertrigliceridemia

IGTE: Índice de Gravidade de Estadiamento por Tomografia computadorizada

IL: Interleucina

IMC: Índice de massa corporal

JSS: Japanese Severity Score

LDH: Desidrogenase láctica

MODS: Multiple Organ Dysfunction Score

MOF: Multiple Organ Failure

PA: Pancreatite aguda

PAP: Proteína associada a pancreatite

PD: Pâncreas divisum

PAF: Fator ativador de plaquetas

PAT: Peptídeo ativador do tripsinogénio

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Pró-calcitonina

POP: Pancreatitis Outcome Prediction

RM: Ressonância magnética

SDRA: Síndrome da dificuldade respiratória aguda

SDOM: Síndrome Disfunção Orgânica Múltipla

SOFA: Sequential organ failure assessment

SRIS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

TC: Tomografia computadorizada

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

USE: Ultra-sonografia endoscópica

VCM: Volume corpuscular médio

VIH: Vírus de imunodeficiência humana



# 1. INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda (PA) é a doença pancreática mais comum, sendo definida como uma condição inflamatória aguda do pâncreas, com acometimento variável das estruturas peripancreáticas e órgãos a distância, cuja gênese depende da autodigestão do seu parênquima pelas próprias enzimas pancreáticas<sup>1</sup>. Representa uma das principais causas de internamento em unidades de cuidados intensivos de gastroenterologia<sup>2</sup>. Apesar da sua incidência variar nos diferentes países e depender da etiologia, estima-se que nos Estados Unidos esteja aumentando e atinja 70 hospitalizações/100,000 pessoas por ano, resultando assim em mais de 200.000 novos casos de pancreatite aguda por ano<sup>2</sup>.

Em 1992, no Simpósio Internacional de Atlanta a PA foi classificada em PA Leve (edematosa / pancreatite intersticial) e PA grave (pancreatite necrotizante), com base numa combinação de achados clínicos, exames laboratoriais e estudos de imagem<sup>3,4</sup>. Em pacientes com pancreatite aguda intersticial ou leve, a glândula retorna à normalidade histológica e funcional após a recuperação<sup>5</sup>. Função endócrina retorna ao normal logo após a fase aguda, enquanto função exócrina pode levar até um ano para a recuperação total<sup>5,6</sup>. Pacientes com pancreatite necrotizante podem desenvolver insuficiência exócrina e endócrina permanente, dependendo da extensão da necrose<sup>7</sup>. Determinar a gravidade da pancreatite no momento do seu diagnóstico é fundamental, visto que, a severidade relaciona-se com o prognóstico, a sua avaliação permite ao clínico a identificação precoce das complicações e a triagem de pacientes que necessitem de tratamento na Unidade de Cuidados Intensivos<sup>8</sup>. Apesar dos avanços da tecnologia, ainda é um desafio prever qual o paciente que tem um risco aumentado para doença grave no momento da admissão<sup>8</sup>. Os critérios de prognóstico mais utilizados incluem os critérios de Ranson, critério de Atlanta, APACHE II (Avaliação fisiológica aguda e crônica da saúde - The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), critérios de Glasgow, escala de Baltazar e mais recentemente o BISAP (Índice de gravidade da pancreatite aguda à beira do leito - Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), porém não há um marcador laboratorial específico como fator preditivo da gravidade de pancreatite<sup>9,10,11</sup>.

Existem diversas causas de pancreatite aguda, porém em 80% dos casos, a PA ou é causada por litíase biliar ou por consumo excessivo de álcool. Cerca de 20% dos casos de PA são classificados como “idiopáticos”<sup>12</sup>. Apesar de estudos exaustivos, os mecanismos pelos quais estas condições desencadeiam a inflamação pancreática ainda não foram completamente elucidados<sup>2</sup>.

Durante os últimos 20 anos, uma redução considerável na mortalidade associada com PA foi alcançada<sup>2</sup>. O tratamento de pancreatite aguda tem como objetivo corrigir quaisquer fatores predisponentes subjacentes e a inflamação pancreática em si<sup>2,13</sup>. A Associação Americana de Gastroenterologia (AGA), o Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG), entre outros, publicaram diretrizes para o tratamento de PA<sup>13,14</sup>.

Neste trabalho, procurou fazer-se uma revisão da literatura em relação às diferentes vertentes da patologia, recolhendo a informação mais atualizada acerca da sua correta abordagem. Para tal, foi realizada uma pesquisa alargada da literatura científica acerca da Pancreatite Aguda, utilizando como motor de busca PubMed, Medscape, google, literatura cinzenta e livros publicados no âmbito da temática. Os termos base pesquisados foram: acute pancreatitis, severe acute pancreatitis, complicated acute pancreatitis, acute pancreatitis guidelines, treatment of acute pancreatitis, etiology of acute pancreatitis, management of acute pancreatitis, em diferentes combinações e com algumas variações. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados nos últimos 10 anos. Não foi colocada imposição de língua, embora a maioria dos artigos encontrados estivessem escritos em inglês. Foi também feita uma pesquisa usando a terminologia portuguesa e abrangendo motores de busca generalistas, como o Google. A bibliografia final inclui artigos publicados antes de 1998. Estes artigos foram selecionados a partir de referências de outros artigos ou quando a bibliografia encontrada com imposição de data de publicação era muito escassa.



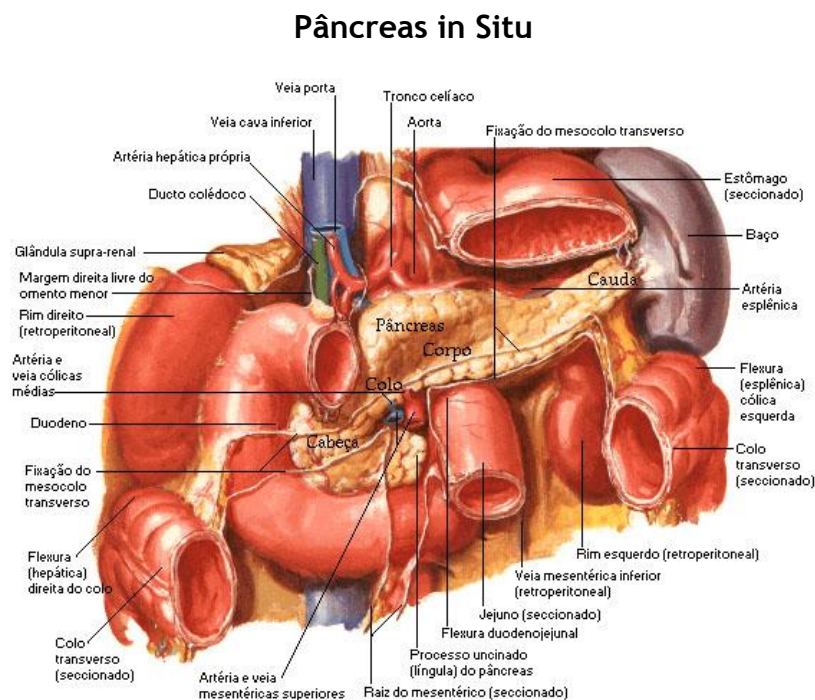
## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Anatomia e fisiologia do pâncreas

O pâncreas é uma glândula retroperitoneal, coberta com um tecido fino conectivo, mas não tem uma cápsula verdadeira<sup>15</sup>. Tem tanto funções endócrinas como exócrinas<sup>15</sup>. Aproximadamente 80% do pâncreas suporta a função exócrina, enquanto os restantes 20% estão envolvidos com função endócrina<sup>15,16</sup>.

É uma glândula alongada, achatada, com 12 a 20 cm de comprimento, pesa entre 70-110g no adulto<sup>17</sup>. Devido à sua orientação oblíqua, uma seção transversal ou a tomografia computadorizada (TC) normalmente não passa através de todo o comprimento da glândula<sup>17</sup>.

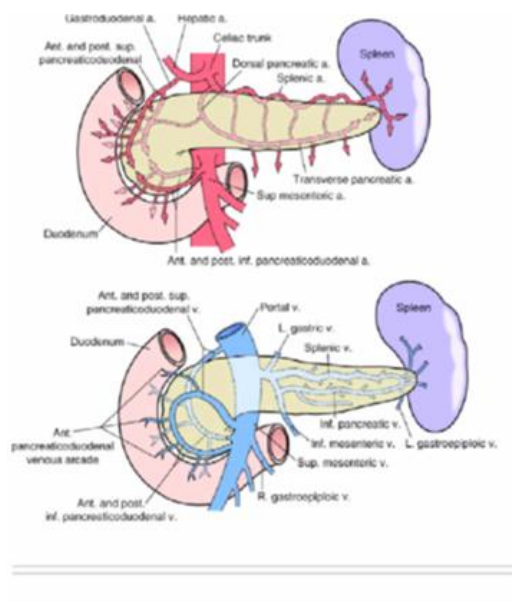
Localiza-se posteriormente ao estômago e pequeno epíloon no espaço retroperitoneal do abdômen superior<sup>18</sup>. Estende-se obliquamente, inclinando-se ligeiramente em sentido ascendente da segunda porção do duodeno até ao hilo esplênico. Localiza-se anteriormente à veia cava inferior, aorta, veia esplênica e glândula supra-renal esquerda<sup>18</sup>.



**Figura 1:** Localização do pâncreas no espaço retroperitoneal superior e divisão anatômica do pâncreas em 4 porções. (Fonte Netter - Atlas de Anatomia Humana, 2000)

O pâncreas pode ser dividido em quatro regiões: cabeça, colo, corpo e cauda<sup>18,19</sup>. A cabeça está, no lado direito e encontra-se no interior da concavidade, em forma de C do duodeno no nível do corpo de L2, e o seu apêndice uncinado estende-se posteriormente e internamente para se colocar posteriormente à veia porta e artéria e veia mesentérica superior<sup>18,19</sup>. O colo da glândula estende-se internamente desde a cabeça e anteriormente a esses vasos<sup>18,19</sup>. Tem 1,5 a 2,0 cm de comprimento e 3,0 a 4,0 cm de largura<sup>18,19</sup>. O corpo estende-se externamente desde o colo em direção à cauda, anterior à aorta<sup>18,19</sup>. A cauda é relativamente móvel, a sua ponta geralmente atinge o hilo esplênico<sup>18,19</sup>. Com a artéria e veia esplénica, a cauda está contida entre as duas camadas do ligamento esplenorrenal<sup>18,19</sup>.

O suprimento sanguíneo é dado pelo plexo celíaco e pela artéria mesentérica superior, as quais proveem ao órgão substratos necessários à produção de enzimas digestivas e hormônios<sup>17,18,19</sup>. Em geral, a drenagem venosa do pâncreas é semelhante ao fornecimento de sangue arterial<sup>17,18,19</sup>. O sangue flui para o sistema venoso portal, que é formado pela junção da veia mesentérica superior e veia esplénica, por trás do pescoço do pâncreas<sup>17,18,19</sup>. O pâncreas é drenado por múltiplos grupos ganglionares<sup>17,18,19</sup>.



**Figura 2:** Irrigação arterial e venosa do pâncreas. (Fonte: Townsend et al. 2008)

É innervado por fibras simpáticas e parassimpáticas, através dos nervos vago e esplênico respetivamente<sup>17,19</sup>. O corpo celular dos neurónios simpáticos pré-ganglionares localiza-se na coluna cinzenta lateral da medula espinhal torácica, no segmento 5 a 10<sup>17,19</sup>. As fibras pós-ganglionares innervam as ilhotas, células acinares, ductos e vasos sanguíneos<sup>17,19</sup>. Os nervos pancreáticos seguem o trajecto dos vasos<sup>17,19</sup>.

As enzimas digestivas são drenadas principalmente pelo ducto de Wirsung, que se estende desde a cauda do pâncreas a ampola de Vater<sup>15,20</sup>. Estas são produzidas no interior das células acinares pancreáticas<sup>15,20</sup>. A fim de evitar a autodigestão, as enzimas são armazenadas sob a forma de zimogénios<sup>15,20</sup>. Uma vez desencadeados sistemas neuro-humorais, os grânulos de zimogénio fundem-se com a membrana apical da célula e são secretados no sistema de ductos do órgão sendo posteriormente ativados, contribuindo assim com o processo de digestão<sup>15,20</sup>.

Faz parte da função endócrina do pâncreas o controle glicémico que é desempenhado pelas Ilhotas de Langerhan, que são distribuídas por toda a glândula, mas são relativamente concentradas na cauda do pâncreas<sup>20</sup>. As ilhotas contêm vários tipos de células, cerca de 75% -80% são células beta (ou células B), que segregam insulina, 10% - 20% são células alfa (ou células A), que contêm glucagon, e cerca de 5% são células delta (ou células D) que contêm somatostatina<sup>17</sup>. A glândula secreta cerca 1500 -3000mL de fluido alcalino iso-osmótico (pH> 8) por dia, contendo muitas enzimas e zimogénios<sup>15</sup>.

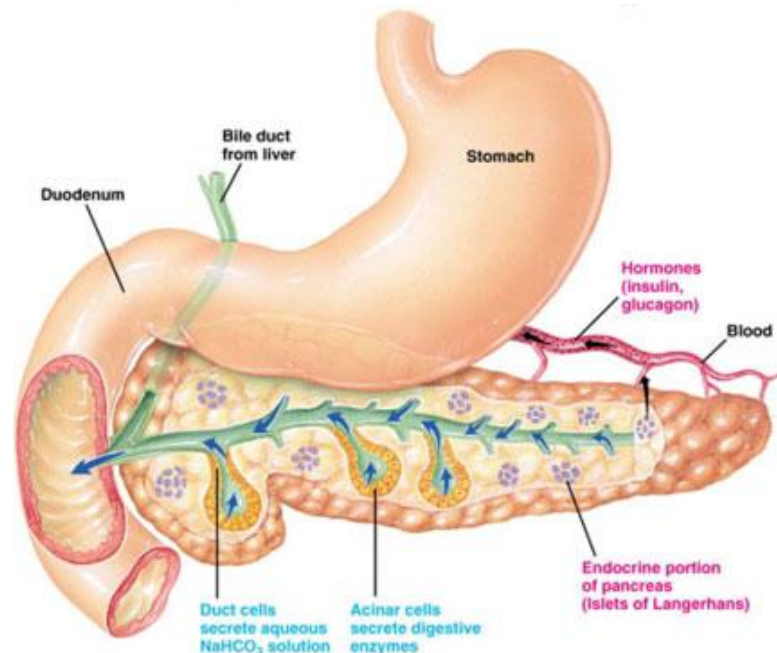


Figura 3: Porção exócrina e endócrina do pâncreas (Fonte: www.msd.com.br)

## 2.2. Definição e Fisiopatologia

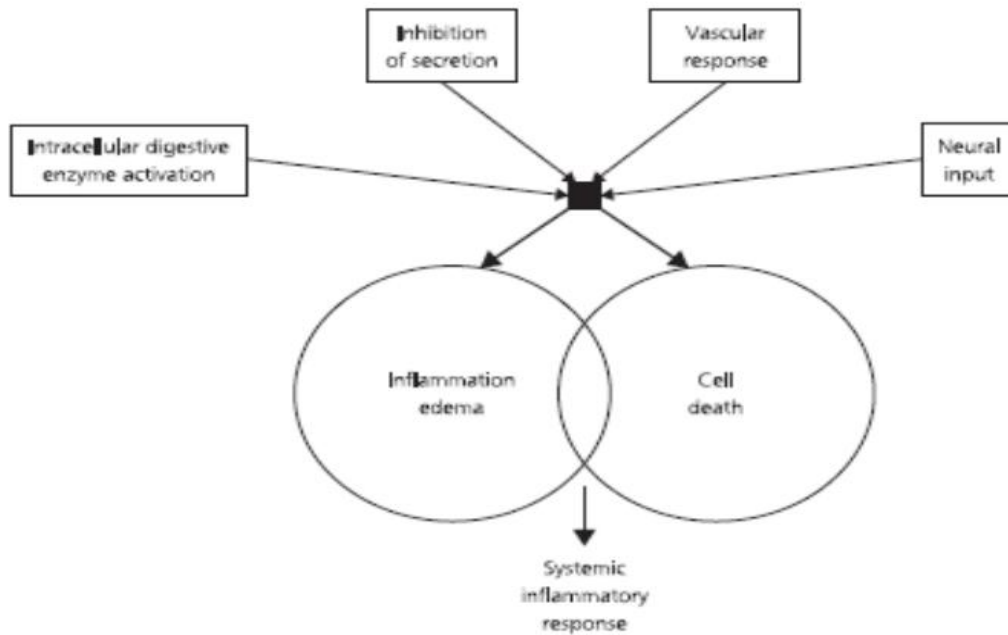
Em 1925, Moynihan descreveu a pancreatite aguda como “a mais terrível das calamidades que poderia ocorrer com uma víscera abdominal”<sup>21</sup>. Pancreatite aguda é definida pela presença de 2 dos 3 critérios: 1. dor abdominal característica da PA; 2. Níveis de amilase e / ou lipase que excedam 3 vezes o limite superior da normalidade, e 3. Os achados característicos da PA na tomografia computadorizada (TC) <sup>15</sup>.

O espectro patológico de PA varia de uma forma leve autolimitada para uma forma grave sistêmica de pancreatite necrotizante<sup>15</sup>. Na maioria dos pacientes (75-85% dos casos) a PA é autolimitada (Pancreatite leve, intersticial ou edematosa), com uma mortalidade inferior a 1%, enquanto nos restantes 15 -25% dos casos a PA é grave ou necrotizante e tem um risco de mortalidade de 10-24%<sup>22</sup>. A lesão pancreática leve, não está associada a complicações locais ou sistêmicas e há recuperação da função total do órgão<sup>15,22</sup>. Todavia, a pancreatite grave é acompanhada por insuficiência orgânica (choque, insuficiência respiratória, insuficiência renal, hemorragia digestiva), complicações sistêmicas (coagulação intravascular disseminada, distúrbios metabólicos) e complicações locais (necrose, abscesso ou pseudoquisto)<sup>23</sup>. Esta forma grave da doença estabelece um estado clínico hipermetabólico, hiperdinâmico e catabólico, com impacto negativo no estado nutricional, necessitando de cuidados intensivos e internamento hospitalar prolongado<sup>24,25,26</sup>.

Apesar dos estudos exaustivos, inúmeras lacunas persistem na fisiopatologia da pancreatite aguda, sendo ainda uma questão controversa<sup>2</sup>. Acredita-se que a exposição a um fator causal, como cálculos biliares, álcool e trauma, desencadeia uma cascata de eventos patológicos, resultando nas alterações locais e sistêmicas tão bem conhecidas<sup>2,15</sup>. Foram propostos como mecanismos fisiopatológicos a lesão da microcirculação, quimiotaxia de leucócitos, a libertação de citocinas pró e anti-inflamatória, stress oxidativo e a translocação bacteriana para o pâncreas e circulação sistêmica<sup>27</sup>.

Geralmente considera-se que ocorra pelo menos em duas fases<sup>27,28</sup>. A primeira fase é a ativação intracelular da tripsina na célula acinar<sup>28</sup>. Tripsina ativada, por sua vez, ativa uma cascata de enzimas digestivas que levam a autodigestão e lesão celular<sup>15,28,29</sup>. Este processo ocorre quando os mecanismos intracelulares de proteção concebidos para impedir a ativação do tripsinogénio e reduzir a atividade da tripsina estão diminuídos ou suprimidos<sup>15,28,29</sup>. Autodigestão do pâncreas é impedida pelo armazenamento de protéases sob a forma de precursor e pela síntese de inibidores de protéase, tal como inibidor de tripsina pancreática secretória e inibidor de serina protéase (SPINK1)<sup>15,28,29</sup>. Além disso, o pH ácido e uma baixa concentração de cálcio nos grânulos de zimogénio, impedem ativação prematura das proenzimas<sup>27,29</sup>. A secreção de enzimas pancreáticas é controlada por um mecanismo de feedback negativo induzido pela presença de protéases não acopladas ativas no duodeno<sup>27,29</sup>.

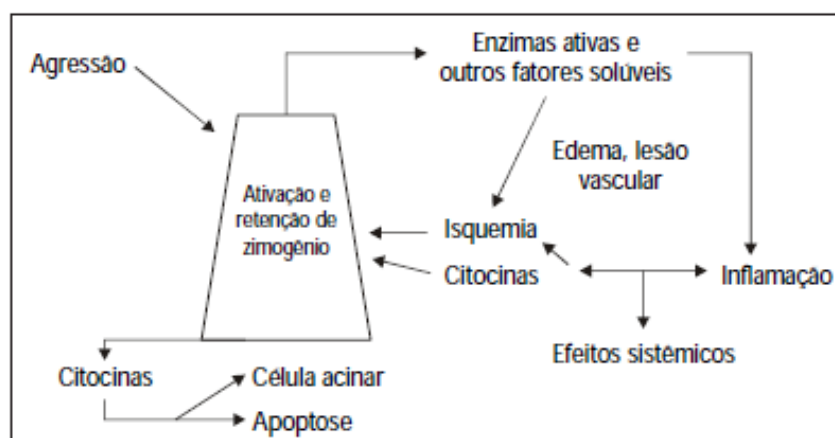
A segunda fase ocorre quando a lesão na célula acinar leva a inflamação, por recrutamento de células inflamatórias através de citocinas e outros mediadores<sup>27,28</sup>. Este processo começa na própria glândula pancreática e por fim leva a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS)<sup>27,28</sup>. Tanto fatores extracelulares (tais como uma resposta neuronal e vascular), como fatores intracelulares (ativação intracelular de enzimas digestivas, inibição da secreção) podem estar implicados no despoletar da inflamação pancreática<sup>28</sup>. (Figura 4)



**Figura 4:** Principais processos de fisiopatologia da pancreatite aguda, nomeadamente inflamação/ edema e morte celular (Fonte: Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition, Edited by Tadataka Yamada, 2009)

A importância da ativação intracelular da enzima digestiva é enfatizada pela descoberta de que as mutações no gene tripsinogénio levam a uma forma de pancreatite hereditária<sup>2,15,28</sup>.

Na tentativa de melhor explicar a fisiopatologia da doença uma série de seqüências têm sido propostas<sup>30</sup>. Contudo, dados recentes atribuem maior importância aos eventos que aconteceriam no interior da célula pancreática (Figura 5)<sup>30</sup>.



**Figura 5:** Eventos celulares que resultam em pancreatite aguda (Fonte: Trivino T et al. Artigo de actualização - Pancreatite aguda: O que mudou? 2002)

Os mecanismos através dos quais as diferentes causas levam à PA não são ainda conhecidos por completo, mas a evidência demonstra que, tanto nos humanos como em modelos animais, a doença estabelecida cursa no mesmo sentido independentemente da causa traduzindo-se em inflamação, edema e necrose celular do pâncreas<sup>2,31</sup>.

### **2.3. Epidemiologia**

A avaliação precisa da incidência e mortalidade da pancreatite aguda é difícil, visto que a pancreatite leve pode ser subclínica e mortes podem ocorrer antes que o diagnóstico seja feito<sup>2,27,15</sup>.

A incidência anual de pancreatite aguda varia entre 4,9 a 35 por 100.000 habitantes<sup>8,32</sup>. Esta incidência é apenas uma aproximação, visto que, está sujeita a variações entre as populações e grupos étnicos, como uma função da prevalência de fatores precipitantes tais como o abuso de álcool e litíase biliar<sup>8,27,32</sup>. Relatos de alguns países mostram uma incidência ligeiramente maior de PA nos homens em comparação com as mulheres<sup>2,8,31, 32</sup>. Além disso, nos relatórios, onde são considerados fatores precipitantes, abuso de álcool é mais comumente associado a casos do sexo masculino do que do sexo feminino, enquanto a litíase biliar é mais comumente associada a casos do sexo feminino do que os casos do sexo masculino<sup>28,33</sup>. Assim, a incidência total e a distribuição por sexo dos casos de pancreatite aguda em diferentes áreas do mundo, são muito influenciados pela incidência de abuso de álcool e litíase biliar<sup>28,33</sup>.

A sua incidência está a aumentar em muitos países europeus e escandinavos, devido ao consumo de álcool maior e melhor capacidade de diagnóstico<sup>8</sup>. Em um estudo retrospectivo da Holanda, a incidência observada de PA aumentou em 28% entre 1985 e 1995<sup>8</sup>.

Em 1998, doenças do pâncreas (pancreatite aguda e crônica) foi responsável por 327.000 internações hospitalares, 78.000 visitas hospitalares ambulatoriais, 195.000 visitas ao departamento de emergência e 531.000 visitas médicas de consultório<sup>2</sup>. Em 2000 o custo das doenças pancreáticas (custos diretos e indiretos) foi estimado em 2,5 bilhões de dólares<sup>2</sup>. No mesmo ano, houve 2834 mortes nos Estados Unidos devido a pancreatite aguda, tornando-a a 14<sup>a</sup> causa mais comum de mortes por doenças gastrointestinais (GI)<sup>2</sup>.

Avanços no diagnóstico e intervenções terapêuticas levaram a uma diminuição da mortalidade por pancreatite aguda, especialmente naqueles com pancreatite grave, muitas vezes necrotizante<sup>8</sup>. A mortalidade é geralmente devida à síndrome de resposta inflamatória sistêmica e falência de órgãos durante as duas primeiras semanas, enquanto, após duas semanas é geralmente devido à sépsis e suas complicações<sup>8,34</sup>.

Um estudo prospectivo multicêntrico de 1005 pacientes com pancreatite aguda relata uma mortalidade global de 5% (1,5% na PA leve e 17% em pancreatite grave)<sup>8,35</sup>. Embora a

mortalidade global em todos os pacientes hospitalizados com pancreatite aguda seja de aproximadamente 10% (faixa de 2 a 22%), a mortalidade no subconjunto com pancreatite aguda grave pode ser tão elevada quanto 30% <sup>8,36</sup>. Em pacientes com pancreatite necrotizante, a taxa de mortalidade foi de 12% para os com necrose estéril, 30% nos com necrose infetada, e 47% nos com insuficiência de múltiplos órgãos <sup>8,37</sup>. No entanto, as taxas de mortalidade em pancreatite necrotizante podem ser menores em centros especializados (entre 6 a 9%) <sup>8,38</sup>.

Em Portugal existem poucos estudos, contudo alguns autores estudaram casos de pancreatite aguda que justificaram admissão em Unidades de Cuidados Intensivos. Fevereiro et al. 2000, concluíram que o grupo etário mais representativo (30%) foi aquele que abrange doentes entre os 61- 70 anos de idade, seguido pelo grupo de doentes com mais de 70 anos. O estrato menos representativo (2,4%) foi o dos doentes com menos de 20 anos.

## **2.4. Etiologia**

Muitas etiologias têm sido atribuídas à pancreatite aguda, porém em alguns episódios, a identificação da causa específica pode ser especialmente difícil <sup>2,8,15,28</sup>. A determinação precisa do fator etiológico responsável pela PA é fulcral, já que, permite ao clínico escolher o tratamento mais adequado para um paciente individual e a sua eliminação pode levar à resolução do quadro ou prevenção de um novo episódio<sup>39</sup>. A doença litiásica biliar, o consumo abusivo de álcool e as dislipidemias, dentre outros, são as causas mais comuns de pancreatite aguda, sendo responsáveis por mais de 90% dos casos <sup>8,15</sup>. Em cerca de 10% dos casos de PA, o fator etiológico não é identificado mesmo após testes exaustivos, sendo classificada como “idiopática” <sup>12,14</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1:** Etiologia da Pancreatite Aguda (Fonte: Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007)

**Table 9. Causes of Acute Pancreatitis**

---

Biliary
Gallstones, microlithiasis, "biliary sludge"
Alcohol
Anatomic variants
Pancreas divisum, choledochal cyst, duodenal duplication, santorinicele, duodenal diverticula
Mechanical obstructions to flow of pancreatic juice
Ampullary: benign and malignant tumors, stricture or dysfunction of SOD
Ductal: stones, strictures, masses (including tumors), mucus (eg, in intraductal papillary mucinous neoplasms), parasites ( <i>Ascaris</i> )
Metabolic
Hypercalcemia, hypertriglyceridemia
Drugs
Toxins
Trauma
Blunt and penetrating, instrumentation (ERCP, pancreatic biopsy)
Ischemia
Hypotension, arteritis, embolic
Hypothermia
Infections
Viral (mumps, Coxsackie A, human immunodeficiency virus)
Bacterial/other: M tuberculosis, mycoplasma
Parasites ( <i>Ascaris</i> )
Venoms (spider, Gila monster)
Autoimmune
With or without associated autoimmune diseases (sicca syndrome, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, celiac disease)
Genetic (familial, sporadic)
Idiopathic

---

É frequente a existência de múltiplos fatores de risco, em particular a associação de litíase biliar com o consumo abusivo de álcool<sup>2,8,15</sup>. A etiologia pode variar consoante se trate de um episódio primário de pancreatite ou um quadro de recorrência, verificando-se que a litíase biliar predomina nos episódios primários enquanto o álcool é mais frequentemente implicado nos casos de recorrência<sup>2,8,15</sup>.

Nas crianças a PA é rara, sendo a etiologia mais frequente a traumática, seguida de outras como a hereditária, por fármacos e doenças multi-sistêmicas<sup>2,8,15,27</sup>.

## Pancreatite aguda biliar

A litíase biliar (incluindo microlitíase) é causa mais comum de pancreatite aguda nos países Ocidentais, sendo responsável por 35% a 60% dos casos<sup>15</sup>. No entanto, apenas 3 a 7 % dos pacientes com litíase biliar desenvolvem pancreatite<sup>8,40</sup>. Este risco é maior nos casos de cálculos pequenos (< 5 mm de diâmetro), ducto cístico com 5 mm de diâmetro, cálculos biliares múltiplos, cristais de colesterol em excesso, e bom esvaziamento da vesícula biliar<sup>27,41</sup>. Um estudo revelou que os cálculos pequenos comparativamente a cálculos de dimensões > a 5mm, têm uma probabilidade significativamente maior de passar através da ducto cístico e causar obstrução da ampola<sup>15,27,41</sup>. A maior incidência de PA biliar é registada em hispânicos, indivíduos de raça caucasiana, mulheres e idosos<sup>8,15</sup>.

A patogénese é multifacetada, está relacionada com a obstrução transitória do orifício do ducto pancreático ao fluxo de secreção pancreática<sup>8,15,27</sup>. O mecanismo pelo qual a passagem de cálculos biliares induz a pancreatite é desconhecido<sup>2,8,15,27</sup>. Dois fatores têm sido apontados como possíveis eventos iniciais na PA biliar: refluxo de bile para o ducto pancreático, devido à obstrução transitória da ampola durante a passagem de cálculos biliares; ou obstrução na ampola secundária a cálculo (s) ou edema secundário ao trauma de sua passagem pela papila<sup>8,15,42</sup>. Defeitos genéticos também têm sido postulados na etiologia da PA, sendo o mais importante a mutação SPINK1, que resulta na diminuição da produção do inibidor de tripsina. Outras causas genéticas para a PA recorrente biliar incluem mutações nos genes ABCB4 e CFTR<sup>15</sup>.

Determinar a etiologia biliar é de grande importância, uma vez que, a sua identificação permite orientar o tratamento<sup>8,15,27</sup>. O fracasso em identifica-la pode levar a pancreatite recorrente<sup>8,15,42</sup>. É necessário para o correto diagnóstico etiológico proceder a uma investigação sistematizada, visando primeiro realizar o diagnóstico de PA, posteriormente evidenciar a presença de cálculos biliares e, por fim, excluir outros possíveis fatores etiológicos<sup>2,8,15</sup>. Uma meta-análise revelou que uma elevada concentração de alanina aminotransferase (ALT) foi o parâmetro mais útil, clinicamente, na previsão de uma etiologia biliar em pacientes com pancreatite aguda<sup>8,43</sup>. Nesta revisão, uma elevação do nível de ALT cerca de 3 vezes o limite superior do normal teve um valor preditivo de 95% para o diagnóstico de pancreatite biliar<sup>8,43</sup>.

Vários estudos têm analisado a precisão da previsão dos testes de função hepática para pancreatite biliar, concluíram que a concentração de aspartato aminotransferase (AST) foi quase tão útil como ALT, enquanto a concentração de bilirrubina total e as concentrações de fosfatase alcalina não auxiliam o diagnóstico<sup>8,15,28,43</sup>. Além disso, todos os pacientes com um primeiro ataque de pancreatite aguda (independentemente das elevações nos testes de função hepática) devem ter uma ultra-sonografia abdominal para procurar cálculos biliares, cálculos no ducto comum, ou sinais de obstrução das vias biliares extra-hepáticas<sup>15,27,43</sup>. Se houver suspeita de pancreatite biliar grave a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

(CPRE) com papilotomia ou intervenção cirúrgica para remover os cálculos do ducto biliar pode prevenir recorrências, confirmando a relação de causa e efeito<sup>8,43</sup>.

## Pancreatite alcoólica

O álcool é a segunda causa mais comum de PA, sendo responsável por 15-30% dos casos de PA alcoólica nos Estados Unidos<sup>2,15</sup>. Contudo, apenas 10% dos pacientes alcoólicos crônicos desenvolvem pancreatite crônica<sup>2,15,27</sup>. Dreiling e Koller relataram que entre 100 pacientes alcoólicos, apenas 5% desenvolveram pancreatite, 15% cirrose, 1% ambos e 80% nem uma nem outra<sup>28</sup>.

A PA desenvolve-se principalmente em doentes alcoólicos crônicos após 10 a 20 anos de consumo<sup>27</sup>. Mais importante do que a duração de consumo é a média diária de ingestão<sup>8,15,27,28</sup>. O consumo excessivo de álcool é definido como mais de 14 bebidas por semana em homens e mais de 7 bebidas por semana em mulheres<sup>15</sup>. O álcool diminui o limiar de ativação para a tripsina, o que leva a lesão pancreática e também altera a gravidade da inflamação pancreática<sup>15,28</sup>. Não há limite estabelecido para a quantidade de álcool que provoca pancreatite. Vários estudos têm postulado que o consumo de mais de 80-100 g / d de álcool durante 5 anos é um limiar para causar pancreatite<sup>2,15,28</sup>. Papachristou et al. identifica o consumo crônico de álcool (2 bebidas / dia) como um importante fator de risco para o desenvolvimento de necrose pancreática<sup>15,44</sup>. A teoria é de que a exposição ao álcool desloca o mecanismo de morte celular de apoptose para necrose<sup>15,45</sup>.

Apesar da etiologia alcoólica ser frequentemente implicada na pancreatite aguda, o mecanismo exato da lesão pancreática, os fatores genéticos e ambientais que influenciam o desenvolvimento de pancreatite em alcoólatras, e a razão pela qual apenas uma pequena proporção de alcoólatras desenvolve pancreatite, não são claras<sup>2,8,15,27,28</sup>. Vários mecanismos foram propostos, tais como espasmo do esfíncter de Oddi, obstrução de pequenos ductos pancreáticos pela precipitação de proteínas com formação de rolhões, ativação de zimogénios pancreáticos e resposta de secreção pancreática exagerada à colecistoquinina (CCK)<sup>39</sup>. O álcool pode afetar a tonicidade do esfíncter de Oddi de maneiras opostas, diminuindo a sua pressão basal, facilitando o refluxo duodeno-pancreático ou provocando obstrução por espasmo<sup>39,45</sup>. Contudo, estes efeitos só se manifestam experimentalmente quando as concentrações intraduodenais de etanol são substancialmente superiores às encontradas no homem após ingestão alcoólica<sup>15, 28,45</sup>. O consumo excessivo de álcool pode alterar a concentração e composição de proteínas segregadas pelo pâncreas, resultando na formação de rolhões proteicos dentro dos ductos pancreáticos pequenos<sup>47,48</sup>. Os rolhões proteicos podem obstruir os ductos pancreáticos e promover a pancreatite<sup>47,48</sup>. O depósito de tampões proteicos permite o posterior desenvolvimento de cálculos de carbonato de cálcio<sup>47,48</sup>. O aumento da viscosidade do suco pancreático, elevadas concentrações de proteínas, aumento

de enzimas lisossomais e o aumento seletivo de tripsinogénio foram encontrados nas secreções pancreáticas dos pacientes alcoólicos<sup>47,48</sup>. A secreção aumentada de proteínas no suco pancreático promoverá, assim, a formação de rolhões que obstruem os canais de pequeno calibre, levando à atrofia acinar e fibrose<sup>47,48</sup>. A evolução para pancreatite crónica depende da extensão da área pancreática envolvida, sendo mais provável em lesões extensas com atingimento de ductos pancreáticos principais<sup>48</sup>.

A suspeita da etiologia alcoólica deve ser identificada com base na história clínica e exames laboratoriais<sup>8,49</sup>. Para ajudar na identificação do consumo excessivo de álcool como causa potencial de PA, é imprescindível conversar com os familiares e logo que possível aplicar o questionário de CAGE (Cut down = diminuir, Annoyed = aborrecer, Guilt = culpa, Eye opener = despertar) que é composto por quatro perguntas: Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? As pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber? Alguma vez já se sentiu culpado por beber? Costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?<sup>49</sup>. O diagnóstico de pancreatite crónica subjacente nestes doentes é muitas vezes difícil de fazer nos estágios clínicos iniciais da doença<sup>8,15,28</sup>. Este só pode ser feito após surgirem sinais claros de pancreatite crónica (por exemplo, a calcificação pancreática exócrina e endócrina insuficiência) ou após serem visualizadas as alterações típicas dos ductos de pancreatite crónica por CPRE<sup>15,45</sup>. Na PA de etiologia alcoólica a ratio lípase/amílase pode estar aumentado, sendo um marcador com 91% de sensibilidade<sup>2,8,15,49</sup>. Atualmente o exame mais aceite para identificar a origem alcoólica da PA é a medida da concentração plasmática da transferrina carboidrato-deficiente, que mostra ter uma especificidade de 100 %<sup>8,15</sup>. Os exames imagiológicos podem ser úteis nos casos duvidosos e para exclusão de PA de causa litiásica<sup>46,47</sup>.

É fundamental sensibilizar o doente com PA alcoólica para necessidade de cessar a ingestão etílica, no sentido de evitar posteriores recorrências e outras complicações.

### ***Pâncreas Divisum (PD)***

É a malformação congénita mais comum do pâncreas com 5 a 10% de prevalência na população em geral<sup>8,15,28</sup>. Durante o desenvolvimento fetal, o ducto ventral drena o pâncreas através da papila maior (ducto de Wirsung) e a abertura remanescente do ducto dorsal forma a papila menor (ducto de Santorini)<sup>27,28,50</sup>. *Pâncreas Divisum* resulta da falha de fusão entre os canais pancreáticos dorsal e ventral durante o segundo mês de gestação<sup>50</sup>. PD pode ser subdividido: em completo (o mais comum), no qual os sistemas ventral e dorsal não comunicam, e em incompleto, no qual os sistemas ventral e dorsal permanecem ligados por um canal de calibre muito pequeno, mas a maior parte da secreção exócrina ainda ocorre através da papila menor<sup>50</sup>. Em ambas as situações, o canal dorsal torna-se o canal de drenagem principal<sup>50</sup>.

Continua a ser controverso se o PD causa pancreatite aguda ou é um achado incidental<sup>15</sup>. A hipótese mais aceita é que o PD predispõe para a pancreatite devido a estenose da papilar menor, acarretando o aumento da pressão intraductal no canal pancreático dorsal<sup>15,51</sup>.

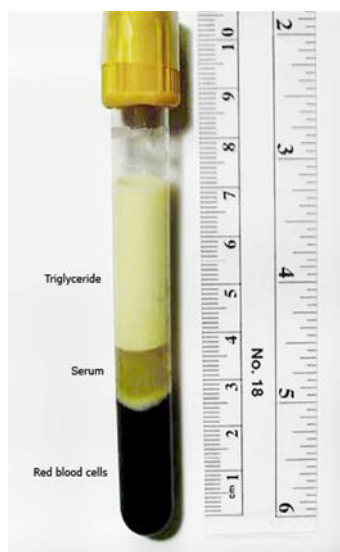
Na grande maioria dos casos os pacientes com PD são assintomáticos, no entanto é provável que uma minoria dos doentes experiencie episódios de dor abdominal persistente ou PA recorrente relacionada com obstrução relativa da papila menor<sup>50,51</sup>. Classicamente, o diagnóstico imagiológico assenta na visualização de um canal ventral curto e fino na papila maior e de um canal dorsal largo que drena para a papila menor<sup>8,15,50,51</sup>. Uma dilatação prolongada do canal pancreático dorsal, visualizada por ultra-sonografia transabdominal, ecoendoscopia ou RM após administração de secretina, poderá sugerir a presença de estenose<sup>27,28,50</sup>.

Apesar de não haver tratamento médico definitivo para esta condição, propõe-se que este envolva procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos<sup>8,15,51</sup>. Uma das dificuldades major nos casos de PD é seleccionar os pacientes que irão beneficiar dos procedimentos endoscópicos<sup>8,15,27,51</sup>. Estudos prévios mostraram que 50% -70% desses pacientes irá melhorar substancialmente após uma esfínterectomia da papila menor, apesar de um relatório ter concluído que muitos pacientes que respondem inicialmente posteriormente sofrem uma recaída<sup>15,50,51</sup>. As intervenções endoscópicas devem ser evitadas nos pacientes que se apresentam somente com um quadro de dor<sup>15,50</sup>. O tratamento cirúrgico consistirá numa esfínteroplastia transduodenal da papila menor<sup>8,15</sup>. Se um doente com PD desenvolve PA, esta deverá ser tratada com base em medidas de suporte que permitam uma recuperação hidro-electrolítica do doente e evitem o desenvolvimento de complicações<sup>2,8,15</sup>.

## Hipertrigliceridémia

Hipertrigliceridémia (HTG) é a terceira causa mais comum de PA, contribuindo 1% a 38% de todos os casos de PA e até 56% dos casos de pancreatite gestacional<sup>52,53</sup>. Níveis de triglicédeos superiores 1000 mg/dL (10 mmol/L) ou quilomicronémia deve levar a suspeita de HTG como causa subjacente de PA<sup>54</sup>. Porém, níveis de triglicédeos abaixo dos 500 mg/dL raramente provocam PA<sup>52,53,54</sup>. HTG pode ser primária (defeito genético no metabolismo lipídico) ou secundária (diabetes, obesidade, hipotireoidismo, abuso de álcool, ou relacionada com a medicação)<sup>8,15,52</sup>. A patogénese não é clara, mas a hidrólise de triglicédeos pela lipase em ácidos graxos livres, podem danificar as células pancreáticas acinares ou endotélio capilar<sup>8,15,52</sup>. Dentro das lipoproteínas, parecem ser os quilomicrons os principais responsáveis pelo desenvolvimento de PA induzida por hipertrigliceridémia<sup>52,53,54</sup>. Estes surgem em circulação para valores de triglicédeos plasmáticos superiores a 10 mmol/l<sup>52</sup>. Com o seu aumento progressivo, os quilomicrons podem comprometer a circulação no leito capilar de várias zonas, nomeadamente, a área pancreática, promovendo o aparecimento de isquemia.

Em níveis elevados de triglicédeos, o soro torna-se lactescente (coloração leitosa)<sup>52,55</sup>. (figura 6)



**Figura 6:** Amostra de sangue de um paciente com um nível de triglicédeos de 1200 mg/dL num tubo separador de soro (Fonte: Whitcomb DC, Gelrud A, Friedman LS, Grover S. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis, 2012)

Pacientes com HTG grave ( $\geq 500$  mg / dL) devem ser avaliados para uma doença genética do metabolismo lipídico<sup>8,15,52</sup>. A hiperlipoproteinemia tipo I, IV e V está associada com HTG grave e predisposição para PA<sup>8,15,52</sup>. A associação entre hipertrigliceridemia e pancreatite aguda é melhor definida em crianças com distúrbios hereditários do metabolismo de lipoproteínas que estão associados com HTG grave<sup>52,54</sup>. Anormalidade mais comum é a deficiência de apolipoproteína C2 (APO-CII), a APO-CII é responsável por activar a lipoproteína lipase, que é importante em abolir os quilomicrons da circulação sanguínea<sup>8,15,52,55</sup>. As causas adquiridas de HTG incluem obesidade, diabetes mellitus, hipotireoidismo, gravidez, o estrógeno ou terapia com tamoxifeno, excesso de glicocorticóides, tiazídico ou terapia com betabloqueadores e síndrome nefrótica<sup>8,15,52</sup>.

Diabetes mal controlada, alcoolismo, obesidade, gravidez, pancreatite prévia, e uma história pessoal ou familiar de hiperlipidemia deve sugerir o diagnóstico de HTG<sup>52,54,55</sup>. A clínica e os exames laboratoriais são os elementos fundamentais para evidenciar uma possível PA induzida por hipertrigliceridemia, sendo que a dor abdominal e um soro lactescente são os dados mais frequentemente encontrados<sup>8,15,52</sup>. Os exames laboratoriais demonstram ainda uma trigliceridemia, normalmente superior a 1000 mg/dl e quilomicronemia. Como ocorre uma rápida queda do nível sérico de triglicédeos ainda nos primeiros dias de evolução, a sua dosagem deve ser solicitada para os pacientes com quadro clínico compatível com PA que não apresentem outra causa óbvia<sup>8,15,52</sup>. Normalmente, as elevações da amilase e lipase são pouco acentuadas e a evolução clínica é pior aos casos de etiologia biliar<sup>52,53,54</sup>. Por isso, os exames imagiológicos poderão ser necessários para o diagnóstico da pancreatite<sup>52,53,54</sup>.

Qualquer fator (por exemplo, drogas ou álcool), que provoque um aumento abrupto nos triglicéridos no soro para níveis de 1000 mg / dL pode precipitar uma crise de pancreatite, que pode ser associada a complicações significativas e até mesmo tornar-se fulminante<sup>8,15,52</sup>. Alterações dos hábitos alimentares e terapia antilipidêmica com fibratos são as principais linhas de terapia para manter os níveis de triglicéridos abaixo de 1000 mg/dL<sup>52,55</sup>. Relatos de casos têm mostrado que a terapêutica com aférese e insulina por via intravenosa parece ser eficaz no tratamento de HTG induzida por PA<sup>53,54,55</sup>.

## PA pós-CPRE

A definição de consenso de 1991, para PA pós-CPRE é "presença de dor abdominal pancreática típica associada a elevação dos níveis séricos de amilase três vezes acima do limite superior do normal dentro de 24 horas após CPRE, e prolongamento da permanência hospitalar"<sup>15</sup>. A complicação mais comum e temida da CPRE é a PA<sup>8,15,27</sup>. A PA ocorre em 5% das CPRE de diagnóstico, 7% das CPRE terapêuticas, e até 25% naqueles com suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi ou naqueles com história de pancreatite pós-CPRE<sup>27</sup>. A sua gravidade é baseada no tempo de internamento após o procedimento<sup>2,8,15,27</sup>. É classificada como leve  $\leq$  2-3 dias de internamento, 4-10 dias como moderada e como grave  $\geq$  10 dias ou naqueles que necessitem de cuidados intensivos e/ou de intervenção para complicações<sup>2,8,15,27</sup>. Este procedimento está associado a significativa morbidade e mortalidade, por tal fato deve ser usada com precaução e em casos cuidadosamente selecionados<sup>27</sup>.

Os mecanismos que levam à pancreatite pós-CPRE são complexos e não totalmente compreendidos<sup>8,15,27</sup>. A sua etiologia é multifatorial, envolve uma combinação de fatores químicos, enzimáticos, mecânicos e microbiológicos, bem como fatores ligados ao próprio doente e ao operador<sup>8,15,27</sup>. A teoria mais comum é o traumatismo mecânico para a papila, causando obstrução do fluxo do suco pancreático<sup>27</sup>. Isto é suportado pelo uso profilático de um stent no canal pancreático, que reduziu a sua incidência<sup>27</sup>. Outra teoria é o aumento da pressão no ducto pancreático a partir da injeção de contraste ou solução salina, causando acinarização do pâncreas<sup>27</sup>. Embora haja alguma incerteza em prever quais pacientes desenvolverão PA pós-CPRE, têm sido propostos alguns fatores de risco que agem de forma independente ou em conjunto como preditores de PA pós-CPRE (Tabela 2)<sup>27,56</sup>.

**Tabela 2:** Fatores que aumentam o risco de pancreatite pós-CPRE (Fonte: Cheng CL. Risk factors for post ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study. Am J Gastroenterol 2006)

<b>Patient Related</b>
Young age, female gender, suspected sphincter of Oddi dysfunction, recurrent pancreatitis, history of post-ERCP pancreatitis, normal serum bilirubin
<b>Procedure Related</b>
Pancreatic duct injection, difficult cannulation, pancreatic sphincterotomy, precut access, balloon dilation
<b>Operator or Technical Related</b>
Trainee (fellow) participation, nonuse of a guidewire for cannulation, nonuse of a pancreatic duct stent in high-risk procedures

O aparecimento de dor abdominal e elevação transitória de amilase sérica é relativamente frequente após a realização de uma CPRE com esfínterectomia<sup>27,56</sup>. Mais de 75% dos doentes assintomáticos apresentam elevações da amilase e lipase pancreáticas após uma CPRE diagnóstica ou terapêutica, enquanto outros têm dor abdominal significativa sem hiperamilasemia<sup>27,56</sup>. A presença de sintomas abdominais logo após o procedimento é um mau indicador de pancreatite subsequente. Níveis de amilase ou lipase séricas superiores a 3 vezes o valor normal, quando associados a um quadro clínico compatível, são factores preditivos práticos para PA pós-CPRE<sup>15,27,56</sup>.

A maioria das PA pós-CPRE são classificadas como ligeiras, por isso, o seu tratamento é baseado no repouso intestinal, manutenção do volume intravascular e analgesia<sup>27,57</sup>. Em menor número de vezes os doentes surgem com PA severa, apresentando-se com febre, ileus e/ou retenção de líquidos no terceiro espaço<sup>27,58</sup>. Neste caso, é necessário uma terapêutica mais agressiva, com antibioterapia, aspiração nasogástrica (se as náuseas e os vômitos forem persistentes) e nutrição parenteral (se não houver melhorias após 3 a 5 dias)<sup>27,57,58</sup>. Doentes que apresentem dor abdominal persistente e múltiplas coleções líquidas, depois de 4 a 6 semanas de repouso alimentar, poderão apresentar uma lesão do ducto pancreático e beneficiarão da colocação de um stent endoscópico no canal pancreático principal<sup>27,57,58</sup>. Com o intuito de desenvolver medicamentos que possam prevenir PA pós-CPRE, diversos estudos foram realizados<sup>27,59</sup>. Há estudos positivos com AINE'S e nitroglicerina, identificando-os como medicamentos que ajudam a prevenir PA pós-CPRE<sup>27,59</sup>.

## **Pancreatite induzida por Fármacos**

Fármacos são uma causa rara de PA, no entanto não deverá ser negligenciada num doente com PA idiopática<sup>8,15,27</sup>. Apresentando uma incidência variável entre 0,3 a 1,4% na população em geral<sup>8,60</sup>. Mais de 120 medicamentos foram implicados na etiologia de PA, principalmente a partir de relatos de casos isolados<sup>60,61</sup>. Badalov et al. reviu a PA induzida por fármacos usando uma pesquisa MEDLINE e classificou as drogas em Classe Ia, Ib, II, III, e IV com base na

evidência de reexposição, exclusão de outras causas, número de casos relatados e a latência de apresentação. (Tabela 3). Drogas Classe I e II têm o maior potencial para causar PA<sup>8,15,60,61</sup> (Tabela 4). Existem determinados grupos de risco como crianças, doentes do sexo feminino, idosos e doentes em fases avançadas de infecção por VIH ou doença inflamatória intestinal<sup>8,48</sup>.

**Tabela 3:** Sistema de classificação de drogas indutoras de PA. (Fonte: Badalov N, Baradarian R, Kadirawel I, et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007.)

<b>Class Ia drugs</b>
At least 1 case report with positive rechallenge, excluding all other causes, such as alcohol, hypertriglyceridemia, gallstones, and other drugs
<b>Class Ib drugs</b>
At least 1 case report with positive rechallenge; however, other causes, such as alcohol, hypertriglyceridemia, gallstones, and other drugs were not ruled out
<b>Class II drugs</b>
At least 4 cases in the literature
Consistent latency (≥75 percent of cases)
<b>Class III drugs</b>
At least 2 cases in the literature
No consistent latency among cases
No rechallenge
<b>Class IV drugs</b>
Drugs not fitting into the earlier-described classes, single case report published in medical literature, without rechallenge

**Tabela 4:** Resumo dos fármacos implicados na etiologia da PA com base na classe de drogas. (Fonte: Badalov N, Baradaran R, Kadirawel I, et al. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007)

Class Ia	Class Ib	Class II	Class III	Class IV
α-methyl dopa	All-trans-retinoic acid	Acetaminophen	Aledronate	Adrenocorticotropic hormone
Azodisalicylate	Amiodarone	Chlorothiazide	Atorvastatin	Ampicillin
Bezafibrate	Azathioprine	Clozapine	Carbamazepine	Bendroflumethiazide
Cannabis	Clofiphen	Didanosine	Captopril	Benzapril
Carbimazole	Dexamethasone	Erythromycin	Ceftriaxone	Betamethazone
Codeine	Ifosfamide	Estrogen	Chlorothalidone	Capecytabine
Cytosine	Lamivudine	L-asparaginase	Cimetidine	Cisplatin
Arabinoside	Losartan	Pegaspargase	Clarithromycin	Colchicine
Dapsone	Lynesterol/methoxyethinyloestradiol	Propofol	Cyclosporin	Cyclophosphamide
Enalapril	6-mercaptopurine	Tamoxifen	Gold	Cyproheptidine
Furosemide	Meglumine		Hydrochlorothiazide	Danazol
Isoniazid	Methimazole		Indomethacin	Diazoxide
Mesalamine	Nelfinavir		Interferon/ribavirin	Diclofenac
Metronidazole	Norethindronate/mestranol		Irbesartan	Difenoxylate
Pentamidine	Omeprazole		Isotretinoin	Doxorubicin
Pravastatin	Premarin		Ketorolac	Ethacrinic acid
Procalnamide	Sulfamethazole		Lisinopril	Famciclovir
Pyritinol	Trimethoprim-sulfamethazole		Metalozone	Finasteride
Simvastatin			Metformin	5-fluorouracil
Stibogluconate			Minocycline	Fluvastatin
Sulfamethoxazole			Mirtazapine	Gemfibrozil
Sulindac			Naproxen	Interleukin-2
Tetracycline			Paclitaxel	Ketoprofen
Valproic acid			Prednisone	Lovastatin
			Prednisolone	Mefanamic acid
				Nitrofurantoin
				Octreotide
				Oxyphenbutazone
				Penicillin
				Phenophthalein
				Propoxyphene

Em termos patogénicos, a PA induzida por drogas não apresenta características diferentes dos outros tipos de etiologia<sup>2,8,15,28</sup>. São vários os mecanismos de ação propostos para a indução de pancreatite aguda, nomeadamente: reações imunológicas (6-mercaptopurina, aminosalicilatos, sulfonamidas), o efeito tóxico direto (diuréticos, sulfonamidas), a acumulação de um metabolito tóxico (ácido valpróico, didanosina, pentamidina), isquemia (diuréticos, azatioprina), intravascular trombose (estrogénios), e um aumento da viscosidade do suco pancreático (diuréticos e esteroides)<sup>8,15,27,60</sup>.

O seu diagnóstico é muito difícil de estabelecer<sup>2,8,15</sup>. Este tipo de etiologia não costuma acompanhar-se de reações clínicas ou laboratoriais que indiquem reação adversa a drogas, tais como rash, linfadenopatia e eosinofilia<sup>8,27,61</sup>. É essencial para fazer o diagnóstico procurar-se através dos antecedentes medicamentosos uma possível causa

farmacológica<sup>8,15,61</sup>. Um determinado fármaco pode ser suspeito de estar na origem de uma pancreatite se existir um consistente período de latência entre o início da administração deste e o aparecimento de pancreatite<sup>8,15,27</sup>. Este período de latência varia consoante o mecanismo de ação implicado, sendo de cerca de um mês se o mecanismo envolvido for a hipersensibilidade ou semanas a meses se for devido a acumulação de metabólito tóxico<sup>8,48</sup>. O tratamento desta etiologia baseia-se na remoção do fármaco agressor e em medidas de suporte<sup>8,48</sup>.

## **2.5. Apresentação clínica: Sinais e Sintomas**

A apresentação clínica da PA varia de doença moderada e auto-limitada, até ao processo inflamatório grave, local e/ou sistémico, com sintomatologia exuberante e intensa repercussão sistémica<sup>15,27,28,62</sup>. A dor abdominal apresenta-se como um sintoma cardinal, estando presente em 95% dos casos<sup>15,62</sup>. Trata-se de uma dor geralmente aguda, constante e localizada nos quadrantes superiores do abdómen, especialmente no epigastro, com irradiação em cinturão em cerca de 50% dos casos, de início súbito, de intensidade progressiva, atinge o seu pico durante 30-60 minutos e persiste por dias ou semanas<sup>15,62,63</sup>. Esta dor agrava com a alimentação e em decúbito ventral e alivia com a genuflexão (“posição de Maomé”) ou encolhendo-se para o lado esquerdo<sup>15,27,62</sup>. Este achado é devido à posição retroperitoneal do pâncreas e pode ser produzido por outros processos retroperitoneais<sup>15,27,28</sup>. Pancreatite biliar é caracterizada por dor súbita e aguda, enquanto na pancreatite alcoólica a dor é mal localizada e tem um início menos abrupto<sup>15,27,62</sup>. Contudo, existem formas indolores, 5-10% nos casos de diálise peritoneal, no pós-operatório de transplante renal e na doença do Legionário<sup>27,64</sup>. A dor é acompanhada por náuseas e os vômitos em 90% dos casos, que podem persistir por muitas horas e não aliviam a dor<sup>15,27,62,64</sup>.

Os achados físicos variam dependendo da severidade do ataque e incluem sensibilidade abdominal intensa, febre, taquicardia, hipotensão, taquipneia, icterícia e ausência ou diminuição de ruídos hidroaéreos<sup>15,27,62</sup>. Na forma leve, a palpação abdominal provoca sensibilidade na região epigástrica<sup>62</sup>. No entanto, episódios graves são frequentemente associados com distensão abdominal, especialmente no epigástrico, relacionada com distensão cólica, ascite ou coleções líquidas intra-abdominais<sup>62</sup>. Sinal de Grey-Turner (equimose nos flancos) e sinal de Cullen (equimose peri-umbilical) ocorrem em 3% dos casos e estão associados com um mau prognóstico<sup>15,62,64</sup> (Figura 7 e 8). No entanto, estes sinais podem ser vistos em qualquer condição resultando em hemorragia retroperitoneal<sup>62</sup>. A dispneia pode acompanhar atelectasia, SDRA, insuficiência cardíaca congestiva ou derrame pleural, mais frequentemente encontrado no lado esquerdo, mas pode ser bilateral<sup>15,27,62</sup>. Xantomas sugerem pancreatite hiperlipémica, a hepatomegalia sugere pancreatite alcoólica<sup>15,62</sup>.



Figura 7: Sinal de Grey Turner (Fonte: [www.medscape.com](http://www.medscape.com))



Figura 8: Sinal de Cullen (Fonte: [www.medscape.com](http://www.medscape.com))

## **2.6. Exames complementares de diagnóstico**

É difícil diagnosticar PA pela história e exame físico, pois as características clínicas são semelhantes aos de muitas doenças agudas abdominais<sup>27,62</sup> (Tabela 5).

O consenso é que o diagnóstico de PA requer dois dos três seguintes achados: 1) dor abdominal que é consistente com PA, 2) nível sérico de amilase ou lipase mais de três vezes o limite superior do normal; 3) resultados de PA, observados por TC ou outro método de imagem<sup>8,12,27,62</sup>.

**Tabela 5:** Diagnóstico diferencial de Pancreatite Aguda (Fonte: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2010)

Biliary colic
Acute cholecystitis
Perforated hollow viscus (e.g., perforated peptic ulcer)
Mesenteric ischemia or infarction
Intestinal obstruction
Inferior wall myocardial infarction
Dissecting aortic aneurysm
Ectopic pregnancy

## Laboratoriais

Diversos exames laboratoriais têm sido utilizados no diagnóstico de PA<sup>62</sup> (Tabela 6).

**Tabela 6:** Clínica, exames laboratoriais e de imagem na PA (Fonte: Vege SS. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. 2012)

<b>Clinical</b>	Acute upper abdominal pain radiating to the back with nausea and vomiting, relieved with sitting or leaning forward; epigastric tenderness and distention
<b>Biochemical</b>	Increased serum and urinary levels of pancreatic enzymes
	Amylase, pancreatic isoamylase
	Lipase, co-lipase
	Carboxylester lipase, phospholipase
	Carboxypeptidase
	Trypsin, trypsinogen-2
	Increased serum levels of nonenzymatic pancreatic secretion
	Pancreatitis-associated protein
	Trypsinogen activation peptide
	Other serum markers
C-reactive protein	
Tumor necrosis factor	
Polymorphonuclear elastase	
<b>Radiologic</b>	
Plain film of the abdomen	Normal; small bowel ileus; "sentinel" loop; dilated transverse colon
CT scan, MRI	Swelling of pancreas; areas of necrosis; peripancreatic inflammation; acute fluid collections; pseudocyst; abscess; hemorrhage into and surrounding areas of pancreas
<b>Surgical/histologic</b>	At laparotomy

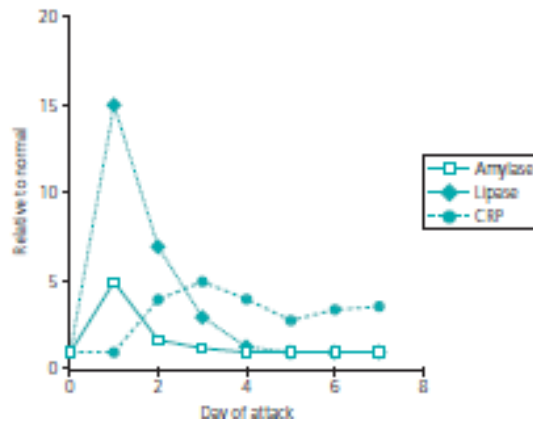
**Amilase sérica** é o teste laboratorial mais solicitado para diagnosticar PA<sup>2,15,27,28,62</sup>. Níveis séricos de amilase aumentam dentro de 6 a 12 horas após o início da pancreatite, e permanece elevada durante três a cinco dias em ataques sem complicações<sup>15,27,62,65</sup>. A sua sensibilidade no ponto de corte de 300 UI/L é de 91% a 100% e a especificidade é de cerca de

71% a 98%<sup>62,66</sup>. Contudo, um nível de amílase sérica elevada é um achado inespecífico, uma vez que, ocorre em diversas situações<sup>15,27,62</sup> (Tabela 7). A sua concentração na PA é geralmente mais de três vezes o limite superior do normal<sup>27,67</sup>. No entanto, a sua concentração pode ser normal ou minimamente elevada<sup>62,67</sup>.

**Tabela 7:** Diagnóstico diferencial de hiperamilasemia (Fonte: Vege SS. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. 2012)

Disease	Predominant amylase isoform	
Pancreatic disease	Pancreatic	
Acute or chronic pancreatitis		
Post-ERCP		
Pseudocyst		
Pancreatic ascites		
Acute cholecystitis	Pancreatic	
Intestinal diseases	Pancreatic	
Parotitis		
Trauma		
Surgery		
Radiation		
Calculi		
Obstruction		
Infarction		
Malignancy with ectopic amylase production		Salivary
Acidosis or ketoacidosis		Salivary or pancreatic
Renal failure	Salivary and pancreatic	
Macroamylasemia	Macroamylase	
Fallopian tube diseases	Salivary	
Ruptured ectopic pregnancy		
Salpingitis		
Miscellaneous	Salivary and/or pancreatic	
Alcoholism		
Anorexia nervosa/bulimia		
Cirrhosis		

**Lípase sérica** a sensibilidade da lípase sérica para o diagnóstico de PA varia entre 85% a 100%, apesar de menos sensível que a amílase sérica apresenta maior especificidade<sup>27,68</sup>. Níveis séricos de lípase aumentam dentro de 4 a 8 horas após o início da pancreatite, têm um pico as 24 horas, e normalizam em 8 a 14 dias<sup>15,27,62</sup>. Visto que, o nível sérico de lípase permanece elevado por mais tempo que o nível sérico de amílase, pode ajudar a diagnosticar pancreatite após um ataque agudo<sup>28</sup> (Figura 9). Outra vantagem desta é que na cetoacidose diabética e macroamilasemia, os seus níveis são normais<sup>27,28,62,68</sup>. Assim, como a amílase também a lípase sérica precisa de estar triplicada para que tenha valor diagnóstico<sup>15,27,39,62</sup>. No entanto, o nível de elevação das enzimas pancreáticas não se correlaciona com a gravidade da doença<sup>28,39,62</sup>.



**Figura 9:** Marcadores séricos de lesão pancreática (Fonte: Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. 2009)

**Amilase Urinária** a relação de clearance amilase-creatinina é normalmente cerca de 3% e é aumentada para 10% na PA<sup>62</sup>. Geralmente é utilizada para diagnosticar macroamilasemia, na qual, a relação de clearance amilase-creatinina não é elevada<sup>15,39,62</sup>. Em pacientes com amilase urinária elevada, na ausência de amilase sérica elevada, a contaminação deliberada de urina com a saliva, como na síndrome de Munchausen, deve ser excluída através da medição da amilase salivar na urina<sup>27,62,69</sup>.

**Outras enzimas pancreáticas** durante a pancreatite aguda, as enzimas pancreáticas são libertadas na circulação sistémica e são elevadas no soro<sup>15,28,62</sup>. Estas incluem fosfolipase A2, elastase, ribonuclease, tripsina/tripsinogénio, carboxipeptidase A, co-lipase e carboxil éster lípase<sup>62</sup> (Tabela 6). Nenhum destes testes tem uma vantagem clínica significativa sobre a amilase e lípase<sup>62,70</sup>.

**Hemograma completo** os principais achados laboratoriais são leucocitose e hiperglicemia moderada, como resultado da resposta inflamatória sistémica<sup>2,15,39,62</sup>. Há também elevação de AST, ALT e bilirrubina<sup>27,28,62</sup>. Elevação de ALT acima de 150 UI/L tem um valor preditivo positivo de 95% no diagnóstico de pancreatite biliar<sup>62,71</sup>. Contudo, o diagnóstico de pancreatite biliar não deve ser excluído apenas com base em testes de função hepática normais<sup>15,62,71</sup>. O volume corpuscular médio (VCM) das hemácias ajuda a diferenciar PA alcoólica da não-alcoólica<sup>15,27,62</sup>. Os pacientes com PA alcoólica tender a ter VCM aumentado, devido aos efeitos tóxicos do álcool sobre a formação de eritrócitos na medula óssea<sup>27,62,72</sup>. Níveis séricos de triglicéridos estão aumentados na PA, mas também na diabetes mellitus não controlada, nos alcoólatras, ou nos indivíduos com defeito no metabolismo dos triglicéridos<sup>72</sup>.

**Proteína associada Pancreatite (PAP)** é uma proteína de choque térmico indetetável no pâncreas normal, mas a sua síntese aumenta significativamente na PA<sup>15,27,28,62</sup>. A sensibilidade do PAP para detecção de PA não é melhor que os testes convencionais<sup>62,73</sup>.

## Imagiológicos

**Radiografia abdominal** ajuda a excluir outras causas de dor abdominal, como obstrução intestinal e perfuração, sendo recomendada na avaliação de dor abdominal intensa<sup>15,27,28,62</sup>. Os achados radiográficos na PA variam de achados pouco notáveis na doença leve a presença de uma ansa sentinela do intestino delgado (“sinal ansa sentinela”) ou distensão de segmentos do cólon (“sinal cut-off do cólon”) na doença mais grave<sup>27,62</sup> (Figura 10 e 11). Este último reflete escassez de ar no cólon após a flexura esplénica devido ao espasmo funcional do cólon descendente secundária a propagação da inflamação pancreática a essa área<sup>15,27,62</sup>. Perda das margens psoas e separação maior entre o estômago e cólon sugerem inflamação pancreática<sup>28</sup>. Calcificação pancreática ou cálculos biliares calcificados podem sugerir uma etiologia alcoólica ou biliar, respetivamente<sup>15,27,28,62</sup>. Um aspeto de vidro despolido pode indicar ascite (pancreatite grave)<sup>27,62</sup>. A presença de gás no espaço retroperitoneal pode sugerir um abscesso pancreático<sup>27,62</sup>.



**Figura 10:** Ansa de sentinela (Fonte: [www.medscape.com](http://www.medscape.com))



Figura 11: Sinal cut-off do cólon (Fonte: [www.medscape.com](http://www.medscape.com))

**Ecografia abdominal** é o exame de imagem mais comumente utilizado na avaliação da pancreatite, que apresenta a vantagem de ser prontamente disponível e transportável até a cabeceira do doente<sup>15,28,62</sup>. Este é realizado durante as primeiras 24 horas de internação para detetar litíase biliar, coledocolitíase e ascite<sup>27,62</sup>. No entanto, a visualização pancreática é limitada por gás intestinal ou tecido adiposo em 30% a 40% dos pacientes, desempenhando um papel muito limitado no diagnóstico ou estadiamento da PA<sup>15,62,74</sup>. Pâncreas difusamente inflamado e hipoecóico é a imagem clássica da PA na ultra-sonografia abdominal<sup>15,27,28,62</sup> (Figura 12). Menos frequentemente há áreas focais hipoecóicas<sup>27,74</sup>.

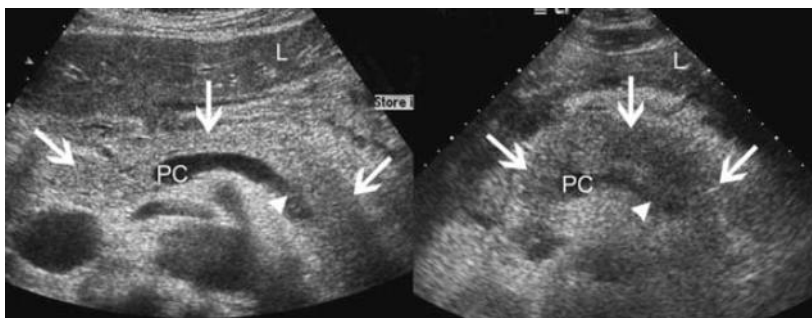


Figura 12: Ecografia abdominal da PA. A) Pâncreas normal B) PA. (Fonte: Adaptado- Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. 2009)

**Ultra-sonografia endoscópica (USE)** é uma técnica útil no diagnóstico de coledocolitíase e neofomações cefálicas pancreáticas e pode ser usada para identificar pacientes que possam beneficiar de CPRE<sup>15,27,28,62,75</sup>. Tem uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 100% no diagnóstico de coledocolitíase<sup>27,62,75</sup>. É também o teste de escolha para distinguir entre pseudocisto e outras lesões císticas do pâncreas<sup>15,62,75</sup>. A drenagem endoscópica do pseudocisto pancreático pode ser realizada por USE<sup>75</sup>. Além disso, permite também a aspiração com agulha fina do fluido cístico para posterior avaliação<sup>28,75</sup>.

**Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)** é uma técnica especializada utilizada para visualizar o pâncreas, vesícula biliar e canais biliares, e tratar as complicações da pancreatite aguda e crônica<sup>27,28,39,76</sup>. CPRE precoce (nas primeiras 48h) deve reservar-se, na PA, para os casos de suspeita de etiologia litiásica<sup>28,76</sup>. Estará indicada a remoção precoce de cálculos no colédoco em casos de pancreatite grave com icterícia, colangite ou evidência de via biliar principal dilatada, ou eventualmente, em casos de degradação do estado clínico<sup>27,28,39,76</sup>. Tem a sua principal utilidade no diagnóstico e tratamento da coledocolitíase<sup>76</sup>. Indivíduos que se submetem a CPRE terapêutica têm risco moderado de complicações, incluindo infecção, perfuração do intestino, ou sangramento<sup>27,76</sup>. Suas complicações são mais comuns em pacientes com PA ou recorrente<sup>27,76</sup>.

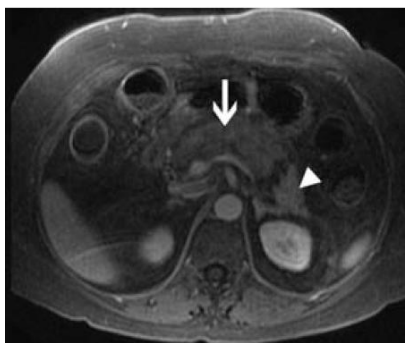
**Tomografia computadorizada (TC)** é o exame de imagem mais importante para o diagnóstico de PA e suas complicações intra-abdominais e também para avaliação da gravidade<sup>15,27,28,62</sup>. Apresenta uma sensibilidade de 92% e especificidade de 100% para a detecção de PA<sup>27,77</sup>. Os achados de TC na PA podem variar de alargamento difuso ou focal do pâncreas para coleções líquidas peri-pancreáticas e, em sua forma mais grave necrose pancreática<sup>27,28,62,77</sup>. Necrose pancreática é identificada pela ausência de realce do parênquima pancreático após a administração de contraste intravenoso<sup>28,62</sup> (Figura 13). Os investigadores têm debatido se a administração precoce de contraste intravenoso em bólus piora a pancreatite, no entanto, não há evidência convincente deste fenômeno em seres humanos<sup>15,27,28,39,62,77</sup>. A sua acuidade diagnóstica é superior dois a três dias após o início do quadro, altura em que as zonas de necrose estão melhor demarcadas<sup>28,62,77</sup>.



**Figura 13:** TC Pancreatite aguda necrotizante (Fonte: Adaptado- Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. 2009)

**Ressonância magnética (RM) / Colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM)** têm vindo a ser cada vez mais utilizadas no diagnóstico da PA<sup>15,27,28,62,63</sup>. As vantagens da RM sobre a TC incluem: menor risco de nefrotoxicidade com gadolínio em pacientes sem doença renal subjacente, melhor capacidade para categorizar necrose, abscesso, hemorragia e pseudocisto, e maior sensibilidade para detetar PA leve

<sup>15,62,78</sup>. Além disso, ao contrário da TC, a CPRM delinea melhor o pâncreas e canais biliares, e é comparável à CPRE para a detecção de coledocolitíase<sup>78</sup>. RM é contra-indicada em pacientes com pacemaker ou cliques de aneurisma cerebral ferromagnéticos<sup>28,62,78</sup>. A RM pode avaliar a gravidade da PA e tem valor prognóstico<sup>28</sup> (Figura 14).



**Figura 14:** Ressonância magnética com gadolínio de um paciente com PA (Fonte: Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. 2009)

## **2.7. Estratificação do risco**

A avaliação da gravidade pode ajudar a identificar pacientes com risco aumentado de morbidade e mortalidade<sup>79,80,81</sup>. É essencial para maximizar a terapia e para prevenir e minimizar complicações<sup>15,27,28,79</sup>. Aproximadamente 15%-25% dos pacientes com PA irá desenvolver doença grave<sup>79,80</sup>. Uma variedade de sistemas preditivos foi desenvolvida com o objetivo de auxiliar os médicos em prever o prognóstico<sup>15,27,81</sup>. Exame clínico, laboratorial, fatores de risco radiológicos, diversos critérios de classificação de gravidade e marcadores séricos ajudam a prever a gravidade da PA<sup>15,27,28,79</sup>. Alguns deles podem ser realizados na admissão para auxiliar na triagem dos pacientes, enquanto outros só podem ser obtidas após as primeiras 48 a 72 horas ou mais tarde<sup>27,28,81</sup>. Infelizmente, nenhum foi ainda provado ser um preditor de precisão consistente da evolução clínica<sup>79</sup>.

Em 1992, no Simpósio Internacional de Atlanta, foi proposto um sistema de classificação para definir pancreatite grave com base em critérios clínicos, patológicos e radiológicos<sup>3,4</sup>. De acordo com o sistema de classificação de Atlanta a definição de pancreatite grave é feita com base em manifestações clínicas, presença de 3 ou mais critérios no score de Ranson, ou 8 ou mais pontos na escala de APACHE-II, bem como falência orgânica ou complicações locais como necrose, abscesso ou pseudocistos<sup>9,10,11,81</sup> (Tabela 8). Ao longo dos anos os critérios originais de Atlanta foram postos em causa a diversos níveis, contudo ainda hoje continuam a ser usados na prática clínica<sup>79</sup>.

**Tabela 8:** Critérios de pancreatite aguda grave (Simpósio Internacional de Atlanta, 1992). (Fonte: Bollen T. L. et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. British Journal of Surgery 2008)

<b>Insuficiência de órgão</b>
Choque (Pressão sistólica < 90 mmHg)
Insuficiência respiratória (Pa O <sub>2</sub> ≤ 60 mmHg)
Insuficiência renal (Creatinina sérica > 2 mg/dL)
Hemorragia gastro-intestinal (>500 mL/24h)
<b>e/ou</b>
<b>Complicações locais</b>
Necrose
Abcesso
Pseudoquisto
<b>e/ou</b>
<b>Critérios de prognóstico desfavoráveis</b>
≥ 3 critérios de Ranson
≥ 8 pontos na escala APACHE-II

## Preditores clínicos

A avaliação clínica na admissão baseada em dados clínicos e laboratoriais pode subestimar a gravidade da PA<sup>79</sup>. No entanto, numa revisão, a avaliação clínica de médicos experientes na admissão apresentou uma sensibilidade de 39% e uma especificidade de 93% no prognóstico de severidade da PA<sup>79,82</sup>.

A idade avançada, obesidade e falência de órgãos na admissão (especialmente renal ou respiratória) foram identificadas como fatores de risco para uma evolução grave<sup>15,27,28,79</sup>. Pacientes com estes achados requerem observação e, talvez, admissão na UCI<sup>15,79</sup>.

**Idade Avançada** está associada ao aumento de co-morbilidades, o que implica que seja uma variável importante no prognóstico da PA<sup>15,79,83</sup>. Em um estudo ilustrativo, os pacientes com idade superior a 70 anos apresentaram uma taxa de mortalidade de 21%, em comparação com os pacientes com idade inferior a 70 anos, cuja taxa de mortalidade foi apenas de 7%<sup>83</sup>. Vários estudos concluíram que a idade avançada é um preditor de pior prognóstico<sup>79</sup>.

**Obesidade (Índice Massa Corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>)** é um fator preditivo confiável de severidade, desta forma e em resposta a esta conclusão, Toh e col, desenvolveram o sistema de classificação APACHE-O onde é acrescentado 1 ponto em doentes com IMC entre 25 e 30 e acrescentados 2 pontos em doentes com IMC superior a 30<sup>15,27,28,79,84</sup>. Vários estudos, demonstraram que a obesidade aumenta a incidência de insuficiência renal e pulmonar, complicações locais, choque precoce, bem como o tempo de internamento hospitalar<sup>85</sup>. Sendo

assim, o cálculo de IMC, pelo seu fácil acesso e determinação, deve fazer parte da avaliação clínica e física de todos os pacientes que se apresentam com PA<sup>79,85</sup>.

**Falência de órgãos** precoce e persistente é um indicador confiável de internação prolongada e aumento da mortalidade<sup>15,27,28,79</sup>. No entanto, não existe uma definição uniforme e consensual de falência multiorgânica<sup>15,27,28,79</sup>. Doentes com falência orgânica que se resolve nas primeiras 48 horas têm um risco muito baixo de complicações locais e de morte<sup>79,86</sup>. Em contraste, nos casos com falência orgânica (como definido nos critérios de Atlanta), que persiste por três ou mais dias, têm um risco de morte superior a 33%<sup>86</sup>. Vários estudos subsequentes concluíram que a evolução e o curso clínico da falência dos órgãos foi um preditor mais preciso de resultados adversos<sup>79</sup>.

## Preditores laboratoriais e imagiológicos

### **Hematócrito/BUN/Creatinina**

A PA resulta em significativas perdas no terceiro espaço, resultando em hemoconcentração e um hematócrito elevado<sup>15,27,28,79</sup>. Hematócrito é sugerido como um fator preditor precoce do risco de desenvolver necrose pancreática ou falência orgânica durante o internamento<sup>27,79</sup>. Foi demonstrado que um valor de hematócrito superior a 44% na admissão e a sua não diminuição após 24 horas, representa fator preditivo com grande significado para o desenvolvimento de necrose pancreática<sup>27,79,87</sup>. Um hematócrito normal na admissão tem um valor preditivo negativo para pancreatite grave de mais de 95%<sup>79,87</sup>. Este deve ser observado no momento da internação para fins de prognóstico e acompanhamento prospectivo para ajudar na orientação da taxa de hidratação intravenosa<sup>15,27,28,79,87</sup>.

Tal como o valor de hematócrito, o BUN (blood urea nitrogen) é um simples e reprodutível marcador de hemoconcentração, refletindo estados de hipovolémia<sup>79,88</sup>. Num grande estudo recente, o BUN na admissão mostrou valor preditor independente de mortalidade<sup>88</sup>. Para cada aumento de BUN no de 5 mg /dL durante as primeiras 24 horas, o odds ratio ajustado para a mortalidade aumentou 2,2<sup>27,79,88</sup>.

Creatinina plasmática é um outro marcador importante de hipovolémia e lesão orgânica<sup>15,27,28,79</sup>. Em alguns estudos, foi demonstrado que um pico de creatinina 1,8 mg/dL nas primeiras 48h tem um valor preditivo positivo de 93%, sensibilidade 41,2%, especificidade 98,9% e um valor preditivo negativo de 82,1% para o desenvolvimento de necrose pancreática<sup>79,82</sup>.

## **Proteína C Reactiva (PCR)**

A PCR é um reagente de fase aguda produzida pelo fígado, em resposta a interleucina-1 e interleucina-6, apresentando um pico sérico tardio (72h após o início da dor)<sup>15,27,28,79</sup>. É provavelmente o marcador inflamatório inespecífico mais utilizado na avaliação da severidade da PA<sup>15,27,28,79</sup>. Embora a concentração sérica máxima seja alcançada após 72h, é capaz de diferenciar os casos graves dos casos leves de PA nas primeiras 24h<sup>15,79</sup>. Um estudo estimou que, valores de PCR > 150 mg/dL nas primeiras 48h preveem a presença de PA necrosante com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 76%<sup>89</sup>. Pelo seu elevado valor prognóstico, bem como fácil e barato acesso na prática clínica, é considerado o parâmetro de referência entre os indicadores individuais de necrose pancreática<sup>27,79,82</sup>.

## **Procalcitonina (PCT)**

A PCT é um precursor de calcitonina de semi-vida longa na circulação sistêmica, foi encontrada em concentrações elevadas em doentes com infecções bacterianas ou fúngicas e sepse<sup>15,27, 65,79</sup>. PCT foi avaliada como um marcador potencial para prever a gravidade de PA<sup>65,79</sup>. De acordo com estas investigações surgiu a hipótese de que a PCT poderia ser útil na distinção entre necrose infetada e necrose estéril no pâncreas<sup>15,27,28,79</sup>. Concentrações de PCT foram significativamente mais elevadas nos pacientes com necrose infetada e atingiu valores medianos significativamente mais elevados quando comparados com os casos de necrose estéril<sup>65,79</sup>. Vários estudos sugerem que o nível de PCT sérica na admissão é um indicador mais preciso de gravidade na PA, no entanto, tal facto não tem sido observado em outros estudos<sup>79,89</sup>. Potenciais razões para a discrepância entre os estudos, podem dizer respeito a variação na definição de PA grave, bem como a variação no tratamento<sup>79,89</sup>. Nos indivíduos com níveis elevados de PCT, coloca-se a necessidade de instituir terapêutica antibiótica, visto que, o grau de elevação da PCT reflete a severidade da infecção sistêmica<sup>15,27,79,89</sup>. A PCT é um novo parâmetro com potencial para identificar pacientes em risco de desenvolver complicações infecciosas na PA grave<sup>79,89</sup>.

## **Tripsina/ Peptídeo ativador do tripsinogénio (PAT)**

A tripsina é uma enzima segregada na forma de pró-enzima, o tripsinogénio, e a sua ativação ocorre precocemente no processo inflamatório da PA, podendo estar na gênese da disfunção multiorgânica<sup>15,27,28,65,79</sup>. A tripsina ativada destrói o próprio pâncreas, causando hemorragia e necrose<sup>79,90</sup>. Recentemente, provou-se que o tripsinogénio pode ser útil no diagnóstico da doença aguda<sup>79,90</sup>. O tripsinogénio é composto por duas principais isoenzimas, tripsinogénio tipo 1 e tipo 2, sendo que concentrações elevadas do tipo 1 estão presentes em pessoas

saudáveis, enquanto concentrações elevadas do tipo 2 surgem na PA<sup>15,27,28,79</sup>. Apesar de tudo, esta enzima não é específica de PA, podendo inclusive estar aumentada noutras situações de lesão pancreática bem como noutro tipo de patologia intra-abdominal<sup>79,90</sup>. Ao contrário de outros marcadores de gravidade, como a PCR, a PAT não é um marcador de inflamação. PAT urinária elevada (> 30 nmol / L) correlaciona-se com a gravidade da doença<sup>27,79,90</sup>. Um estudo demonstrou que o teste para PAT urinário como triagem, teve uma sensibilidade de 58% e uma especificidade de 73%<sup>90</sup>. Infelizmente, este teste não está amplamente disponível para uso clínico<sup>79</sup>.

## Derrame Pleural

A presença de derrame pleural na admissão, documentado por radiografia do tórax ou TC está associado com PA grave, ocorrência de insuficiência respiratória ou a presença de sinais de insuficiência cardíaca congestiva e mau prognóstico<sup>15,27,28,91</sup>. Os derrames pleurais podem ser bilaterais ou confinados do lado esquerdo, mas raramente são do lado direito<sup>27,91</sup>. É recomendado a pesquisa de derrame pleural em todos os pacientes na admissão<sup>15,27,28,91</sup>.

## TC

A TC é frequentemente usada quando a PA grave é suspeita<sup>15,27,28,79</sup>. É usada para procurar necrose pancreática e inflamação extrapancreáticas<sup>15,27,28,79</sup>. A TC com contraste endovenoso é o método ideal no diagnóstico de necrose pancreática, contudo o seu papel numa fase precoce pode ser limitado, uma vez que a necrose pancreática poderá desenvolver-se apenas 48h após o início dos sintomas<sup>79,92</sup>. Em 1985, Balthazar e colegas introduziram um score de gravidade baseado na presença de inflamação pancreática e peri-pancreática e coleções de líquido evidenciados pela TC, sendo a PA classificada em 5 graus de A a E. Este score de Balthazar é obtido sem a necessidade do uso de contraste, no entanto não consegue detetar necrose pancreática e como tal não se lhe atribui qualquer valor prognóstico. Desta forma, surgiu um novo Índice de gravidade de estadiamento por TC (IGET), que combina a classificação de necrose pancreática por TC com contraste endovenoso com a classificação da pancreatite com base nas características pancreáticas visualizadas na TC sem contraste (Graus de A a E), que atribui à pancreatite um valor entre 0 e 4 de acordo com os graus de A a E, somando a estes 0,2,4 ou 6 pontos relativos à percentagem de necrose, variando o IGET entre 0 e 10<sup>79,93</sup>. Foi demonstrada a correlação entre a presença de necrose pancreática e o aumento do tempo de internamento, o desenvolvimento de complicações e a morte<sup>79,92</sup>. A utilidade de IGET (Tabela 9) ainda é controversa, uma vez que, que os investigadores têm debatido se o uso de contraste endovenoso aumenta o risco de nefrotoxicidade e agrava o curso de PA, o que é no entanto negado por vários autores<sup>79,92,93</sup>.

**Tabela 9:** Índice de gravidade do estadiamento por TC (Fonte: Delrue L. J., Waele J. J., Duyck P. O. Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome. 2010)

Grading based upon findings on unenhanced CT		
Grade	Findings	Score
A	Normal pancreas - normal size, sharply defined, smooth contour, homogeneous enhancement, retroperitoneal peripancreatic fat without enhancement	0
B	Focal or diffuse enlargement of the pancreas, contour may show irregularity, enhancement may be inhomogeneous but there is no peripancreatic inflammation	1
C	Peripancreatic inflammation with intrinsic pancreatic abnormalities	2
D	Intrapancreatic or extrapancreatic fluid collections	3
E	Two or more large collections of gas in the pancreas or retroperitoneum	4
Necrosis score based upon contrast enhanced CT		
Necrosis, percent		Score
0		0
<33		2
33-50		4
≥50		6

## Sistemas de prognóstico de PA grave

### **Critérios de Ranson**

Foi o primeiro score largamente utilizado na PA<sup>2,13,25,37,28,79</sup>. Inicialmente desenvolvido para avaliação da pancreatite alcoólica, foi modificado, posteriormente para o uso também, nos casos de etiologia biliar<sup>13,79</sup>. Critérios de Ranson consistem em 11 parâmetros, cinco dos quais são avaliados na admissão e os restantes avaliados durante as primeiras 48 horas<sup>27,28,13,79</sup> (Tabela 10). Sendo assim, os doentes com PA podem apresentar um score de Ranson entre 0 e 11<sup>13,79,93</sup>. Atualmente é usado como valor de cut-off 3 critérios, ou seja, estando presentes 3 ou mais critérios às 48 horas, a pancreatite é considerada grave com sensibilidade de 75% a 87% e uma especificidade de 68% a 77.5%<sup>79,93</sup>. A mortalidade aumenta com uma pontuação crescente<sup>13,27,79</sup>. A mortalidade foi de 0 a 3% quando o score foi <3, 11 a 15% quando o score era ≥ 3, e 40% quando o score era ≥ 6<sup>93</sup>. Hoje em dia, é o mais usado na prática clínica, ainda que tenha algumas e conhecidas desvantagens, uma das quais é o facto de não poder ser calculado antes das 48h após a admissão<sup>2,15,13,27,28,79,93</sup>. Seu principal valor é na exclusão da presença de pancreatite grave, graças ao seu alto valor preditivo negativo entre 91% e 94.5%<sup>27,79,93</sup>.

Tabela 10: Critérios de Ranson (Fonte: Ranson et al, Surg Gynecol Obstet. 1974 e 1982)

0 hours	
Age	>55
White blood cell count	>16,000/mm <sup>3</sup>
Blood glucose	>200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Lactate dehydrogenase	>350 U/L
Aspartate aminotransferase (AST)	>250 U/L
48 hours	
Hematocrit	Fall by ≥10 percent
Blood urea nitrogen	Increase by ≥5 mg/dL (1.8 mmol/L) despite fluids
Serum calcium	<8 mg/dL (2 mmol/L)
pO <sub>2</sub>	<60 mmHg
Base deficit	>4 MEq/L
Fluid sequestration	>6000 mL

## APACHE II (acute physiology and cronic health evaluation)

Sistema APACHE II foi originalmente desenvolvido para pacientes criticamente enfermos em unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>2,13,15,27,28,39,79</sup>. Este continua a ser o método mais amplamente aceite para a estratificação do risco da PA e é a referência no prognóstico<sup>13,79,93,94</sup>. A sua maior vantagem é poder ser calculado nas primeiras 24h após a admissão e a partir daí diariamente, possibilitando assim monitorizar também a resposta à terapêutica e avaliar a progressão da doença<sup>2,27,79</sup>. É baseado em 12 parâmetros fisiológicos que refletem a função dos órgãos, com base na idade do paciente e presença de doença crónica<sup>2,13,15,27,28,79</sup> (Tabela 11). A Classificação de Atlanta considera o diagnóstico de PA grave quando, pela classificação APACHE, são atribuídos 8 ou mais pontos ao doente<sup>13,94</sup>. Na admissão, a sensibilidade é de 70-83.3% e especificidade entre 78-83%, às 48h apresenta valores de sensibilidade e especificidade de 83,3% e 91%, respectivamente<sup>94</sup>. Larvin, McMahon e Wilson observaram que a redução dos valores de APACHE II está associada com doença leve, enquanto uma pontuação crescente nas primeiras 48 h está associada com pancreatite grave<sup>79</sup>. Estudos sugerem que a mortalidade é inferior a 4%, com uma pontuação <8 e é de 11 a 18%, com uma pontuação > 8<sup>27,79,94</sup>. Algumas limitações do APACHE II é a sua complexidade e é difícil de usar rotineiramente fora de uma UCI, não faz distinção entre pancreatite intersticial e necrotizante, e não faz distinção entre a necrose estéril e infetada<sup>2,15,27,28,79</sup>. A adição de IMC para a pontuação APACHE II, conhecido como APACHE-O adiciona 1 ponto para um IMC de > 25 a 30 e dois pontos foram adicionados para um IMC > 30<sup>2,15,79,81</sup>. Johnson relatou que este sistema melhora a previsão de pancreatite grave<sup>79,80,81,94</sup>

Tabela 11: Critério APACHE II (Fonte: [www.medscape.com](http://www.medscape.com) )

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range					Points
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4		
Temperature - rectal (°C)	≥41°	39 to 40.9°		38.5 to 38.9°	36 to 38.4°	34 to 35.9°	32 to 33.9°	30 to 31.9°	≤29.9°		
Mean Arterial Pressure - mm Hg	≥160	130 to 159	110 to 129		70 to 109		50 to 69		≤49		
Heart Rate (ventricular response)	≥180	140 to 179	110 to 139		70 to 109		55 to 69	40 to 54	≤39		
Respiratory Rate (non-ventilated or ventilated)	≥50	35 to 49		25 to 34	12 to 24	10 to 11	6 to 9		≤5		
Oxygenation: A-aDO <sub>2</sub> or PaO <sub>2</sub> (mm Hg) a. FIO <sub>2</sub> ≥0.5 record A-aDO <sub>2</sub> b. FIO <sub>2</sub> <0.5 record PaO <sub>2</sub>	≥500	350 to 499	200 to 349		<200						
Arterial pH (preferred)	≥7.7	7.6 to 7.69		7.5 to 7.59	7.33 to 7.49		7.25 to 7.32	7.15 to 7.24	<7.15		
Serum HCO <sub>3</sub> (venous mEq/l) (not preferred, but may use if no ABGs)	≥52	41 to 51.9		32 to 40.9	22 to 31.9		18 to 21.9	15 to 17.9	<15		
Serum Sodium (mEq/l)	≥180	160 to 179	155 to 159	150 to 154	130 to 149		120 to 129	111 to 119	≤110		
Serum Potassium (mEq/l)	≥7	6 to 6.9		5.5 to 5.9	3.5 to 5.4	3 to 3.4	2.5 to 2.9		<2.5		
Serum Creatinine (mg/dl)	≥3.5	2 to 3.4	1.5 to 1.9		0.5 to 1.4		<0.6				
Double point score for acute renal failure											
Hematocrit (%)	≥60	50 to 59.9	46 to 49.9	45.9	30 to 45.9		20 to 29.9		<20		
White Blood Count (total/mm <sup>3</sup> ) (in 1000s)	≥40	20 to 39.9	15 to 19.9	14.9	3 to 14.9		1 to 2.9		<1		
Glasgow Coma Score (GCS) Score = 15 minus actual GCS											
A. Total Acute Physiology Score (sum of 12 above points)											
B. Age points (years) <44=0; 45 to 54=2; 55 to 64=3; 65 to 74=5; ≥75=6											
C. Chronic Health Points (see below)											
Total APACHE II Score (add together the points from A+B+C)											

## Critério de Glasgow/Imrie

Imrie, em Glasgow propôs um sistema de pontuação semelhante aos critérios de Ranson, com utilidade no prognóstico de PA tanto de causa alcoólica como biliar<sup>2,12,79,84</sup>. Este score de prognóstico tem como base o score de Ranson, que pode ser calculado a qualquer momento dentro das primeiras 48 h de internação e mede apenas oito parâmetros<sup>95</sup> (Tabela 12). Na presença de 3 ou mais critérios às 48h, a presença de um caso grave de PA é aferida com uma sensibilidade de 61 a 71% e especificidade de 88 a 89%<sup>80,81,84</sup>. Uma desvantagem de ambos os critérios (de Ranson e de Glasgow) é que eles apenas podem ser calculados após 48h de admissão<sup>79,84</sup>.

Tabela 12: Critérios de Glasgow (Fonte: R. Mofidi, P. V. Patil, S. A. Suttie and R. W. Parks. Risk assessment in acute pancreatitis. British Journal of Surgery 2009)

Age > 55 years
White cell count > 15 x 10 <sup>9</sup> /l
Pao <sub>2</sub> < 60 mmHg (8 kPa)
Serum lactate dehydrogenase > 600 units/l
Serum aspartate aminotransferase > 300 units/l
Serum albumin < 32 g/l
Serum calcium < 2 mmol/l
Serum glucose > 10 mmol/l
Serum urea > 16 mmol/l

## SIRS (Síndrome Resposta Inflamatória sistêmica)

A presença de SIRS é um importante preditor precoce de Síndrome de Disfunção Orgânica Múltipla (SDOM) e mortalidade por PA<sup>2,15,28,79,80</sup>. Um sistema de avaliação baseada na SIRS foi desenvolvido, e de acordo com alguns estudos, este pode ser aplicado facilmente no leito<sup>28,79,80</sup> (Tabela 13). Em um grande estudo, as taxas de mortalidade foram de 25%, 8% e 0%, nos pacientes com SIRS persistente desde a admissão, SIRS transitória e sem SIRS, respectivamente<sup>79,96</sup>. SIRS persistente foi associada ao desenvolvimento de SDOM<sup>2,13,15,79</sup>. O score SIRS tem a vantagem de ser barato, estar prontamente disponível e é igualmente eficaz em comparação com os outros critérios<sup>28,79,80,96</sup>.

**Tabela 13:** Síndrome Resposta Inflamatória Sistêmica (Fonte: Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. 2009)

Table 68.6 Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) <sup>a</sup>
Temperature > 38°C or < 36°C
Heart rate > 90 beats/min
Respiratory rate > 20 breaths/min or arterial P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> < 32 mmHg
WBC count > 12 000 or < 4000 cells/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> SIRS is present if two or more of the four criteria are present [249].

## BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis)

Com o objetivo de se desenvolver um critério de gravidade simples, fácil de se usar rotineiramente e que pudesse ser calculado nas primeiras 12 horas de admissão, uma série de estudos foram realizados de forma retrospectiva e prospectiva<sup>13,15,79,80,81,82</sup>. Um novo critério de prognóstico, o BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), tem sido proposto como um método preciso para a identificação precoce de pacientes com risco de mortalidade e falência de órgãos<sup>15,27,28,79</sup>. BISAP usa cinco parâmetros (Tabela 14), aos quais são atribuídos 1 ponto para cada um durante as primeiras 24 horas: BUN (blood urea nitrogen) > 25 mg / dl, perturbação do estado mental, SIRS (Tabela 13), idade > 60 anos e/ou a presença de um derrame pleural<sup>79,97</sup>. Quanto maior for a pontuação BISAP, maior será a taxa de mortalidade<sup>13,15,79,80,81</sup>. Pacientes com score BISAP <3 tiveram mortalidade de menos de 1%, enquanto os pacientes com score de 5 tiveram uma taxa de mortalidade de 22%<sup>15,79</sup>. Um estudo comparou este critério com os critérios de APACHE II, Ranson e o IGET, e verificou-se ser igualmente eficaz<sup>79,97</sup>. Embora o score de BISAP tenha sido feito para ser facilmente calculado à beira do leito, foi verificado que fazê-lo não é assim tão simples<sup>79</sup>.

**Tabela 14:** Avaliação BISAP (Fonte: Ji Kon Ryu, M.D. Evaluation of Severity in Acute Pancreatitis. Korean J Gastroenterology 2009)

BUN > 25 mg/dL
Impaired mental status (Glasgow Coma Scale Score < 15)
SIRS
SIRS is defined as two or more of the following:
(1) Temperature of < 36 or > 38°C
(2) Respiratory rate > 20 breaths/min or PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg
(3) Pulse > 90 beats/min
(4) WBC < 4,000 or > 12,000 cells/mm <sup>3</sup> or > 10% immature bands
Age > 60 years
Pleural effusion detected on imaging
One point is assigned for each variable within 24 h of presentation and added for a composite score of 0-5.

### JSS (Japanese Severity Score)

Fan descreveu um sistema de avaliação com base na presença de níveis elevados de glicose no soro e níveis de ureia na admissão<sup>97</sup>. JSS (Japanese Severity Score) é clinicamente importante para prever a gravidade da PA, no momento da admissão<sup>95</sup> (Tabela 15). Este utiliza variáveis semelhantes ao Critério de Ranson, embora a pontuação seja calculada de forma diferente<sup>95,97</sup>. A precisão de JSS em comparação ao critério de Ranson, para prever a gravidade e mortalidade por PA é semelhante<sup>95,97</sup>. Vários autores, descreveram como principal desvantagem deste critério, o fato de ser impreciso<sup>97</sup>.

**Tabela 15:** Critério JSS (Fonte: R. Mofidi, P. V. Patil, S. A. Suttie and R. W. Parks. Risk assessment in acute pancreatitis. British Journal of Surgery 2009)

	Clinical findings	Laboratory measurements
Prognostic factor I 2 points per positive item	Shock Impaired level of consciousness Respiratory failure Severe sepsis Disseminated intravascular coagulation	Base excess < -3 mEq/l Haematoocrit < 30% after hydration Serum urea > 14 mmol/l (BUN > 40 mg/dl) Serum creatinine > 176 mmol/l (2 mg/dl)
Prognostic factor II 1 point per positive item		Calcium level < 1.75 mmol/l Serum glucose < 16 mmol/l Lactate dehydrogenase > 700 units/l PaO <sub>2</sub> < 60 mm-Hg (on room air) Prothrombin time > 15 s Platelet count < 100 × 10 <sup>9</sup> /l Balthazar score D or E
Prognostic factor III	SIRS score > 3 (2 points) Age > 70 years (1 point)	

### HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score)

HAPS é um algoritmo usado para identificar pacientes com PA sem gravidade, dentro de 30 minutos após a admissão<sup>12,79,98</sup>. É composto por 3 parâmetros: hematócrito normal, creatinina normal e ausência de defesa<sup>12,79,98</sup>. Uma combinação de todos estes parâmetros mostraram uma especificidade elevada 97% e um valor preditivo positivo 98%<sup>98</sup> (Tabela 16). Este foi validado em vários estudos europeus, e pode auxiliar os médicos a identificar pacientes que não necessitam de cuidados intensivos com mais rapidez, e potencialmente, aqueles que não

irão necessitar de terapia e exames imagiológicos caros, como TC com contraste endovenoso<sup>12,79,98</sup>.

**Tabela 16:** Avaliação HAPS prevendo o curso de PA sem gravidade (Fonte: P.Lankich et al. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease 2009)

**Table 5.** Evaluation of the HAPS Predicting a Nonsevere Course of Acute Pancreatitis

	Specificity	Sensitivity	Positive predictive value	Negative predictive value
Initial set (N = 394)	97% (89%–99%)	29% (24%–34%)	98% (92%–100%)	22% (18%–28%)
Validation set (N = 452)	97% (88%–99%)	28% (23%–32%)	98% (93%–100%)	18% (15%–23%)

### Critérios de MOF (Multiple Organ Failure)

A SDOM foi definida como disfunção concomitante de dois ou mais sistemas orgânicos<sup>2,12,27,79,81</sup>. É cada vez mais reconhecida como um importante preditor de mortalidade de PA em UCI<sup>15,28,79</sup>. Os instrumentos mais amplamente utilizados para avaliar a severidade do comprometimento orgânico em pacientes nas UCI são MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) e SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)<sup>15,79,95</sup>. A principal diferença entre MODS e SOFA reside na avaliação da função cardiovascular<sup>79,95</sup>. MODS baseia-se na chamada “pressão ajustada a frequência cardíaca”, que é o produto da frequência cardíaca multiplicada pela razão entre a pressão auricular direita para a pressão arterial média<sup>79,95</sup>. SOFA (Tabela 18) utiliza a pressão arterial média absoluta e intervenções terapêuticas com vasopressores para quantificar a função cardiovascular<sup>79,95,99</sup>. Sendo terapia dependente, SOFA está associado com um grau de variabilidade dependendo do momento e da natureza da intervenção terapêutica<sup>15,79,99</sup>. Por outro lado, o MODS modificado (Tabela 17) avalia a função cardiovascular a partir da frequência cardíaca pós-ressuscitação, a necessidade de suporte inotrópico e a presença de acidose láctica<sup>15,28,79,95</sup>.

Embora existam vários sistemas de pontuação para falência de órgãos, eles não medem diretamente a gravidade da PA, mas medem a gravidade da insuficiência de órgãos em si<sup>79,95,99</sup>.

**Tabela 17:** Critério MODS modificado (Fonte: R. Mofidi, P. V. Patil, S. A. Suttie and R. W. Parks. Risk assessment in acute pancreatitis. British Journal of Surgery 2009)

Organ system involved	Score				
	1	2	3	4	5
Cardiovascular					
PAHR (beats/min)	≤10	10-15	30-15	20-30	>30
Respiratory					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>300	300-225	150-225	75-150	<75
Renal					
Creatinine (μmol/l)	<100	100-200	200-350	350-500	>500
Neurological					
Glasgow Coma Score	15	14-13	12-10	9-7	≤6
Haematological					
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /l)	>120	80-120	50-80	20-50	≤20
Hepatic					
Bilirubin (μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240

**Tabela 18:** Critério SOFA (Fonte: Adaptado- J.-L. Vincent et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure 1996)

Tabela 1  
SOFA Score<sup>a</sup>

SOFA Score	0	1	2	3	4
Respiração					
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (a)	>400	<400	<300	<200 (a)	<100
Coagulação					
Plaquetas 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
Hipotensão					
Cardiovascular (b)	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina ≤5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0.1 ou Norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0.1 ou Norepinefrina >0.1
Fígado					
bilirrubina mg/dl	<1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	>12.0
SNC escala de coma de Glasgow	>14	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Renal creatinina ou débito urinário	<1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 <500	>5 ou <200

(a) Com suporte ventilatório (b) Agentes adrenergicos administrados por pelo menos 1 hora (doses em g/kg/min)

## POP (Pancreatitis Outcome Prediction)

Harrison e seus colegas apresentaram o POP (Pancreatitis Outcome Prediction), uma escala usada para estratificar os pacientes em risco de pancreatite grave<sup>2,79,100</sup>. Tem seis variáveis: pH arterial, idade, uréia sérica, pressão arterial média, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, e níveis séricos de cálcio total, cuja pontuação varia de 0 a 40<sup>2,79,100</sup> (Tabela 19). É um novo modelo com maior sensibilidade do que o APACHE-II e Glasgow em prever o curso de PA e produziu uma correlação quase linear entre mortalidade prevista e observada<sup>2,79,100</sup>. Tem também a vantagem de que as variáveis são recolhidos no prazo de 24 horas<sup>2,79,100</sup>. Pontuação POP de 10 previu uma probabilidade de 10% de morte durante a hospitalização, e uma pontuação de POP

40 previu uma probabilidade de 97%<sup>2,79,100</sup>. Embora atualmente seja o sistema de pontuação mais relevante para a definição de emergência, precisa ser validado em um estudo prospectivo, observacional<sup>2,79,100</sup>.

**Tabela 19:** Critério POP (Fonte: Mervyn et al. The Pancreatitis Outcome Prediction Score: A New Prognostic index for patients with severe acute pancreatitis 2007)

Table 3. Pancreatitis Outcome Prediction Score

Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Age, yrs	16-29	30-39		40-49		50-59		60-69	≥70	
Mean arterial pressure, mm Hg	≥90	80 to 89		60-79	50-59		40-49			<40
PaO <sub>2</sub> /PvO <sub>2</sub> ratio, mm Hg (kPa)	≥225 (≥30)			75-224 (10-29.9)	<75 (<10)					
Arterial pH	≥7.35	7.30-7.35	7.25-7.29		7.20-7.24	7.10-7.19	7.00-7.09			<7.00
Serum urea, mg/dL (mmol/L)	<14 (<5)	14-22.3 (5-7.9)		22.4-30.7 (8-10.9)	30.8-47.5 (11-16.9)		≥47.6 (≥17)			
Total serum calcium, mg/dL (mmol/L)	8.0-9.19 (2.0-2.29)	7.2-7.99 (1.8-1.99)	6.4-7.19 (1.6-1.79)		<6.4 (<1.6)					
			OR 9.2-9.99 (2.3-2.49)		OR ≥10 (≥2.5)					

### 3. CONCLUSÃO

A PA constitui um processo inflamatório agudo do pâncreas, que pela sua complexidade e potencial evolutivo constitui um ponto de constante investigação na tentativa de encontrar a sua melhor abordagem. Os primeiros dias de evolução da doença são fulcrais, pois é nessa altura que os doentes podem desenvolver um quadro grave. É fundamental um reconhecimento precoce destas formas graves, otimizando assim o tratamento e acompanhamento durante o internamento, de forma a melhorar o prognóstico. Com o intuito de alcançar este objetivo, foram desenvolvidos marcadores bioquímicos, métodos imagiológicos e sistemas de prognóstico.

No entanto, apesar de diversos estudos terem sido realizados, muita investigação precisa ainda de ser realizada para a obtenção de recomendações consensuais e com bom grau de evidência. Desta forma, o maior objetivo no que respeita ao prognóstico da PA num futuro próximo é encontrar um novo método que seja capaz combinar as vantagens dos Score de Baltazar e APACHE II.

# BIBLIOGRAFIA

1. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C et al. Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17: 15-39.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18th Edition 2011; 18: 2635-38.
3. Bollen T, Santvoort H, Besselink M, Leeuwen M, Horvath K, Freeny P, Gooszen H. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *British Journal of Surgery* 2008; 95:6-21.
4. Bradley et al. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta. *Arch Surg* 1993; 128: 526-90.
5. Buechler M, Hauke A, Malfertheiner P. Follow-up after acute pancreatitis-Morphology and function. In: *Acute pancreatitis - research and clinical management*, Begler H, Buechler M. 1987; p.367
6. Scuro A, Angelin G, Cavallini G. Late outcome of acute pancreatitis. 1984; p.403.
7. Tsiotos G, Luque-de Léon E, Sarr M. Long-Term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosotomy. *British Journal of Surgery* 1998; 85: 1650.
8. Vege S, Whitcomb D, Grover S. Etiology of acute pancreatitis. UpToDate 2012. Disponível em <[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>
9. Kilian M, Gregor J, Heukamp I, Wagner C, Walz MK, Schimke I, Kristiansen G, Wenger F. Early inhibition of prostaglandin synthesis by n-3 fatty acids determines histologic severity of necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38: 436-41.
10. Abu-Hilal, M, McPhail M, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. *JOP*. 2006; 7:185-92.
11. Papachristou G, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders M, Slivka A, Whitcomb D. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-41.
12. Randall P. Acute pancreatitis. In: *Mayo Clinical gastroenterology and hepatology board review* 2011; p.403-07
13. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379.
14. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022.
15. Thiruvengadam M, Gajendran M, Thiruvengadam S, Raghuram K, Seema R, Devaraj P. Acute Pancreatitis 2012; 58: 98-144
16. Leung PS. Physiology of the pancreas. In: *The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in the Pancreas*, vol 690. 2010; p.13-27.

17. Heidt D, Mulholland M, Simone D. Pancreas: anatomy and structural anomalies. Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. 2009; p.1747-54.
18. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana: Descriptiva, topográfica y funcional Vol. 3. 1999; p.167.
19. Douglass B, Baggenstoss A, Hollinshead W. The anatomy of the portal vein and its tributaries. Surg Gynecol Obstet 1950;91:562.
20. Alumets J, Hakanson R, Sundler F. Ontogeny of endocrine cells in porcine gut and pancreas. Gastroenterology 1983; 85:1359.
21. Moynihan B. Acute pancreatitis. Ann Surg. 1925; 81:132-42.
22. Anand N, Park J, Wu B. Modern Management of acute pancreatitis. Gastroenterol Clin N Am 2012; 41:1-8
23. Talukdar R, Vege S. Recent developments in acute pancreatitis. Clinical gastroenterology and hepatology 2009; 7:3-9.
24. Chen Q. Enteral nutrition and acute pancreatitis. World J Gastroentero. 2001; 7(2): 185-92.
25. Thomson A. Nutritional support in acute pancreatitis. Metabolic Care 2008; 11: 261-66.
26. Louie B, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. Enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. J can chir, Vol.48, 2005.
27. Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Ninth Edition 2010; p.959-76
28. Topazian M, Pandol S. Acute pancreatitis. Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition Edited by Tadataka Yamada. 2009; p.1761-91
29. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. N Engl J Med 2006; 354:2142-50.
30. Trivino T et al. Artigo de atualização pancreatite aguda o que mudou? 2002; 21(2):69-75
31. Vege S, Chari S. Pathogenesis of acute pancreatitis. UpToDate 2011.Disponível em <www.uptodate.com>.
32. Vege S, Yadav D, Chari S. Pancreatitis. In: GI Epidemiology, 1st ed, Talley NJ, Locke GR, Saito YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
33. Appelros S, Borgstrom A. Incidence, etiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. Br J Surg 1999; 86:465.
34. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner S et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? Int J Pancreatol 2000; 28:91.
35. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. Dig Liver Dis 2004; 36:205.
36. Sarles H. Revised classification of pancreatitis--Marseille 1984. Dig Dis Sci 1985; 30:573.
37. Gloor B, Müller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Br J Surg 2001; 88:975.
38. Lerch M. Management of acute pancreatitis: State-of-the-art overview 2011; p.299-301
39. Maya M et al. Pancreatite aguda: Etiologia, apresentação, clínica e tratamento. 2009; p.61-69

40. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1991; 100:296.
41. Diehl A, Holleman Jr D, Chapman J, et al: Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1674.
42. Lerch M, Saluja A, Rünzi M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 104:853.
43. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1863.
44. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, et al. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2605-10.
45. Fortunato F, Deng X, Gates L et al. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:232-41.
46. Yadav D, Papachristou G, Whitcomb D. Alcohol-associated pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007; 36:219-38.
47. Godinho, R. Etiopatogenia da Pancreatite aguda. *Revista Portuguesa de Medicina Intensiva* 2000; 2: 123-135.
48. Chowdhury P, Gupta P, Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: An overview. *World J Gastroenterol* 2006; 12(46): 7421-7427.
49. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology* 1996; 111:224.
50. De Filippo M, Giudici E, Sverzellati N, Zompatori M. Pancreas divisum and duodenal diverticula as two causes of acute or chronic pancreatitis that should not be overlooked: a case report. *J med case reports* 2008; 2: 166.
51. Delhaye M, Cremer M. Clinical significance of pancreas divisum. *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55:306-13.
52. Gelrud A, Whitcomb D, Friedman L Grover S. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *UpToDate* 2012. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
53. Fortson M, Freedman S. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134.
54. Chang C, Hsieh Y, Tsai et al. Acute pancreatitis in pregnancy 1998; 61:85.
55. Yadav D, Pitchumoni C. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:54.
56. Cheng CL: Risk factors for post ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:139-47
57. Ito K, Fujita J, Noda Y, et al: Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3855-60.
58. Freeman M, Overby C, Qi D: Pancreatic stent insertion: Consequence of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004; 5:8-14.

59. Steinberg W, Chari S, Forsmark C, et al: Controversies in clinical pancreatology: Management of acute idiopathic recurrent pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27:103.
60. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, et al: Drug induced acute pancreatitis: An evidence based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 101: 454-76.
61. Spanier B, Tuynman H, van der Hulst R, et al. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2183.
62. Vege S, Whitcomb D, Grover S. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. *UpToDate* 2012. Disponível em <www.uptodate.com>
63. Tietz N, Shuey D. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem* 1993; 39:746.
64. Gullo L: Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas* 2000; 20:158.
65. American Gastroenterological Association (AGA) Institute on "Management of Acute Pancreatitis" Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2019.
66. Kazmierczak S. Biochemical indicators of acute pancreatitis. In: *Clinical pathology of pancreatic disorders*, Lott JA (Ed), Humana Press, Totowa, NJ 1997. p.75.
67. Mishler J, Dürr G. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch--confirmation by gel filtration analysis of serum and urine. *Am J Clin Pathol* 1980; 74:387.
68. Johnson S, Ellis C, Levitt M. Mechanism of increased renal clearance of amylase/creatinine in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1976; 295:1214.
69. Gwodz G, Steinberg W, Werner M, et al: Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta* 1990; 187:243.
70. Kylänpää-Bäck M, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000; 87:49.
71. Agarwal N, Pitchumoni C, Sivaprasad A: Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:356
72. Stimac D, Lenac T, Marusic Z: A scoring system for early differentiation of the etiology of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterology* 1998; 33:209-11.
73. Iovanna J, Keim V, Nordback I, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Multicentric Study Group on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106:728.
74. Arguedas M, Dupont A, Wilcox C: Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2892-9.
75. Balthazar E, Freeny P, van Sonnenberg E: Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994; 193:297.
76. Petrov M, van Santvoort H, Besselink M, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2008; 247:250.
77. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331.

78. Taylor A, Little A, Hennessy O, et al. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:17.
79. Vege S, Whitcomb D, Grover S. Predicting the severity of acute pancreatitis. UpToDate 2012. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
80. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000; 355:1924.
81. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg* 2002; 26:612.
82. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas*, Beger H, Warshaw A, Buchler M, et al. Blackwell Science, Oxford 1998. p.489
83. Frey C, Zhou H, Harvey D, White R. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006; 33:336.
84. Lankisch P, Assmus C, Pflichthofer D, et al. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1999; 26:55.
85. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006; 6:206.
86. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22:274.
87. Brown A, Orav J, Banks P. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20:367.
88. Johnson C, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53:1340.
89. Muddana V, Whitcomb D, Khalid A, et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 164.
90. Lankisch P, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels A. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology* 2003; 3:102.
91. Lankisch P, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels A. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1196.
92. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33:871.
93. Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, et al. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27:2272.
94. Domínguez-Muñoz J, Carballo F, García M, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993; 8:682.
95. Mofidi R, Duff M, Wigmore S, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-44.

96. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix J: Prophylactic antibiotics in the treatment of severe alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:198
97. Ryu J. Evaluation of Severity in Acute Pancreatitis. *Korean J Gastroenterol.* 2009; 54(4):205-211.
98. Lankisch P, Weber B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels A. The harmless acute pancreatitis score. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(6):702-5.
99. J.-L. Vincent et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure 1996; 22: 707-710.
100. Harrison, D'Amico D, Singer G, Mervyn. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis 2007; p.2670-74