



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A Fluidoterapia na Pancreatite Aguda: que recomendações?

Ana Rita Lopes Cunha

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Pedro Silva-Vaz

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

À minha mãe, que percorreu comigo este caminho e me ensinou a voar.

Agradecimentos

Ao Dr. Pedro Silva-Vaz, pelo trabalho e dedicação.

Ao Dr. Miguel Castelo Branco, pela disponibilidade e apoio incansáveis ao longo destes 6 anos.

Resumo

Introdução: A Pancreatite Aguda (PA) está associada a um aumento das necessidades de fluidoterapia devido ao elevado sequestro de fluido (SF) e, em casos mais graves, à diminuição do tónus vascular periférico. Pensa-se que a hidratação intravenosa precoce, de carácter agressivo, diminua a morbilidade e a mortalidade ao diminuir a depleção do volume intravascular e ao manter a perfusão pancreática, podendo, também, prevenir a necrose pancreática e a falência de órgãos. Pretendeu-se realizar uma revisão da literatura sobre o papel da fluidoterapia no tratamento da PA e quais as recomendações atuais sobre o tipo de fluidoterapia e administração.

Material e Métodos: Pesquisa de artigos no motor de busca PubMed, em língua inglesa, que incluíram uma análise.

Resultados: A análise da literatura perscrutada revelou que o lactato de Ringer é o tipo de fluidoterapia preconizado para doentes com PA nas primeiras horas de tratamento. A administração deve ser estabelecida a uma taxa de 5-10ml/kg/h, tendo-se em conta medidas de avaliação à resposta da terapia, tais como: frequência cardíaca (<120 bpm), pressão arterial média (65-85 mmHg), débito urinário (0.5-1 ml/kg/h), HCT (HCT) (35-44%) e Nitrogénio Ureico no Sangue (BUN) (<20 mg/dl).

Conclusões: É importante reconhecer a PA grave precocemente, uma vez que o doente necessita de cuidados em regime de unidade de cuidados intensivos, de modo a que se proceda a uma ressuscitação de fluidos ideal e a um tratamento de suporte direcionado à disfunção orgânica.

Palavras-chave

Pancreatite aguda, tratamento, fluidoterapia

Abstract

Introduction: Acute Pancreatitis (PA) is associated with an increased need for fluid therapy due to high fluid sequestration and, in more severe cases, a decrease in peripheral vascular tone. Early, aggressive intravenous hydration is thought to decrease morbidity and mortality by decreasing intravascular volume depletion and maintaining pancreatic perfusion, and may also prevent pancreatic necrosis and organ failure. The aim of this study was to review the literature on the role of fluid therapy in the treatment of PA and the current recommendations on the type of fluid therapy and administration.

Material and Methods: Search for articles in the English language on PubMed search engine, which included an analysis.

Results: The literature review revealed that Ringer's lactate is the type of fluid therapy recommended for patients with PA within the first few hours of treatment. Administration should be established at a rate of 5-10 ml/kg/h, taking into account measures of response to therapy such as: heart rate (<120 bpm), mean arterial pressure (65-85 mmHg), urinary output (0.5-1 ml/kg/h), hematocrit (35-44%) and Blood Urea Nitrogen (BUN) (<20 mg/dl).

Conclusions: It is important to recognize severe PA as early as possible, since the patient needs intensive care in order to achieve optimal fluid resuscitation and supportive care directed to organic dysfunction.

Keywords

Acute pancreatitis, treatment, fluid therapy

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	iv
Abstract	v
Keywords	v
1. Introdução	1
1.1 Objetivo.....	2
2. Metodologia	3
3. Pancreatite Aguda.....	4
3.1 Definição	4
3.2 Epidemiologia	4
3.3 Etiologia	4
4. Apresentação da PA	7
4.1 Clínica	7
4.2 Diagnóstico	7
4.3 Classificação e Prognóstico	8
5. Abordagem terapêutica da PA	10
5.1 Terapêutica não farmacológica	10
5.2 Terapêutica farmacológica	15
6. Conclusões.....	17
7. Referências	18

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Análise comparativa dos estudos relativos à fluidoterapia em contexto de PA

13

Lista de Acrónimos

BUN	Nitrogénio Ureico no Sangue
CECT	Tomografia Computadorizada com Contraste
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
HCT	Hematócrito
IP	Inibidor de Proteases
LR	Lactato de Ringer
PA	Pancreatite Aguda
PCR	Proteína C-Reativa
RM	Ressonância Magnética
SF	Sequestro de Fluido
SIRS	Síndrome de Insuficiência Respiratória Súbita
SS	Solução Salina
TC	Tomografia Computorizada

1. Introdução

A pancreatite aguda (PA) é um processo reversível inflamatório do pâncreas, de início súbito e na maioria dos casos autolimitado, que se manifesta como uma emergência, exigindo internamento hospitalar.

O diagnóstico é estabelecido pela presença de dois de três critérios: dor abdominal típica consistente com PA; elevação de pelo menos três vezes o limite superior do normal dos níveis séricos de amilase e/ou lipase; e, achados imagiológicos de PA em exames de imagem transversal, isto é, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (1).

Estudos em todo o mundo mostraram uma incidência crescente de PA que curiosamente acompanha a epidemia mundial de obesidade, o envelhecimento da população e as taxas crescentes de litíase biliar, considerada a sua causa mais comum, seguida pelo consumo abusivo de álcool.

A maioria dos casos de PA (80%) responde bem aos cuidados de suporte com reposição de fluidos, controlo da dor e início controlado da ingestão regular de alimentos (2).

Na PA grave, como as enzimas pancreáticas e as citocinas inflamatórias danificam os vasos sanguíneos, uma grande quantidade de líquido extravasa para o espaço intersticial ou terceiro espaço (3). A hipovolemia secundária ao extravasamento de fluidos, bem como vômitos, redução da ingestão oral, perdas respiratórias e diaforese, leva à diminuição do volume circulante efetivo, necrose pancreática, instabilidade hemodinâmica e falência multiorgânica (3,4).

Assim, a fluidoterapia é amplamente considerada uma parte essencial do tratamento da PA, verificando-se, contudo, uma falta de consenso sobre as recomendações específicas quer para o tipo de fluidoterapia, quer na quantidade ideal de administração.

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é a revisão da literatura acerca das abordagens das recomendações atuais da fluidoterapia em doentes com PA.

2. Metodologia

A revisão bibliográfica teve como ponto de partida uma extensiva pesquisa de artigos de investigação obtidos a partir da base de dados MedLine, disponibilizada pelo motor de busca da U.S. National Library of Medicine - PubMed, e realizada no período de outubro de 2018 a janeiro de 2019.

No que diz respeito aos artigos científicos, foram apenas considerados artigos de revisão e investigação em humanos, publicados posteriormente ao ano 2008 e que estivessem escritos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa.

Como palavras chave para a pesquisa bibliográfica, utilizaram-se as seguintes: “*acute pancreatitis*”, “*treatment*” e “*fluid therapy*”, tendo sido encontrados 235 artigos científicos dos quais, depois de lido o abstract, se selecionaram com base na pertinência para a temática a tratar e nas especificações anteriormente mencionadas.

3. Pancreatite Aguda

3.1 Definição

A pancreatite aguda (PA) é um processo inflamatório reversível do pâncreas, de início súbito e na maioria dos casos autolimitado, mas que por vezes pode desencadear uma resposta inflamatória sistémica, atingindo a função de órgãos e/ou sistemas (5-7).

Os distúrbios da microcirculação pancreática secundários à inflamação, tais como o aumento da permeabilidade capilar e o aparecimento de microtrombos, e também as alterações hemodinâmicas provocadas pelo estado pro-inflamatório sistémico, desempenham um papel importante na patofisiologia da PA e podem, inevitavelmente, conduzir à necrose pancreática (8).

3.2 Epidemiologia

Estudos em todo o mundo mostraram uma incidência crescente embora variável de PA, incluindo grandes aumentos na incidência em populações pediátricas. Esse risco aumentado de PA acompanha a epidemia mundial de obesidade, o envelhecimento da população e as taxas crescentes de litíase biliar (1).

A maioria dos casos de PA é ligeira, com recuperação rápida e excelente prognóstico (3). Aproximadamente 80% dos doentes internados com PA ligeira apresentam um processo autolimitado, com resolução em cerca de uma semana (1). Contudo, 15% a 20% são graves e apresentam hospitalização prolongada, síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS), falência multiorgânica e morte (3).

A mortalidade associada à PA diminuiu ao longo das últimas décadas devido ao conhecimento, embora parcial, do processo patofisiológico deste processo inflamatório pancreático. A mortalidade global da PA ronda aproximadamente 2%. A mortalidade é mais provável em certos subgrupos de doentes, entre os quais: os idosos; doentes com múltiplas comorbilidades; infeções nosocomiais e doentes com falência multiorgânica persistente ou necrose pancreática infetada (1).

3.3 Etiologia

O conhecimento da causa da PA é importante para tentar evitar a recorrência ou progressão para a cronicidade. Entre 10-20% dos casos de PA não têm uma causa claramente identificada inicialmente. A ecoendoscopia permite o esclarecimento da causa em até 80%, de

forma que há cerca de 2-4% de doentes com PA considerada idiopática. Distinguem-se fundamentalmente dois fenótipos consoante a idade de apresentação precoce (média de 23 anos) ou tardia (média de 62 anos). No primeiro grupo, pressupõe-se uma causa genética (9).

A litíase biliar é a causa mais comum de PA. Os cálculos migratórios causam obstrução transitória do ducto pancreático ou do colédoco, um mecanismo compartilhado por outras causas reconhecidas, por exemplo, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), bem como alterações estruturais, isto é, pâncreas *divisum*, ou funcionais, como é o caso da disfunção do esfíncter de Oddi (1).

O álcool é a segunda causa mais comum de PA. O uso prolongado de álcool (quatro a cinco doses diárias durante um período de mais de cinco anos) é necessário para a pancreatite associada ao álcool, sendo que o risco global de PA entre os alcoólicos pesados é de 2 a 5%. Na maioria dos casos, a pancreatite crónica já se desenvolveu e a apresentação clínica aguda representa um surto que se sobrepõe ao processo crónico. O risco é maior para homens do que para mulheres, talvez refletindo diferenças no consumo de álcool ou no histórico genético. Os mecanismos pelos quais o álcool causa PA (ou crónica) são complexos e incluem toxicidade direta e processos imunológicos. O tipo de álcool ingerido não afeta o risco, e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, na ausência de uso prolongado e pesado de álcool, não parece precipitar a PA (1).

As drogas parecem causar menos de 5% de todos os casos de PA, embora centenas tenham sido implicadas. As drogas mais fortemente associadas ao transtorno são azatioprina, 6-mercaptopurina, didanosina, ácido valpróico, inibidores da enzima conversora de angiotensina e mesalamina. A PA causada por drogas geralmente é ligeira. É comum em doentes medicados com fármacos associados à PA aquando da admissão na unidade hospitalar, embora seja extremamente difícil determinar a associação entre o fármaco e o processo inflamatório (1).

As mutações e polimorfismos em vários genes estão associados à PA e crónica, incluindo mutações nos genes que codificam tripsinogénio catiónico (PRSS1), inibidor de protease serina Kazal tipo 1 (SPINK1), regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), quimotripsina C, receptor sensível ao cálcio e claudina-2. Estas mutações podem servir como cofatores, interagindo com outras causas, por exemplo, as mutações da claudina-2 potenciam o efeito do álcool (1).

Quando a causa da PA não pode ser estabelecida, assume-se como PA idiopática, verificando-se um aumento deste tipo de PA com o aumento da idade. Vários fatores potenciais podem contribuir para a pancreatite idiopática, que incluem polimorfismos genéticos não identificados, exposição ao tabagismo e outras toxinas ambientais, além dos efeitos de doenças coexistentes que são comumente associadas à PA (por exemplo, obesidade e diabetes *mellitus*). A obesidade mórbida é um fator de risco para PA e para PA grave. A diabetes *mellitus* tipo 2

aumenta o risco de PA por um fator de 2x ou 3x. A obesidade e a diabetes *mellitus* são ainda fatores de risco tanto para a pancreatite crónica, como para o cancro pancreático (1).

4. Apresentação da PA

4.1 Clínica

A PA manifesta-se como uma urgência, exigindo internamento hospitalar (7). Os doentes geralmente apresentam dor abdominal constante, intensa e, na sua maioria, de início súbito, no quadrante superior esquerdo, região periumbilical e/ou epigástrico, embora em alguns casos a pancreatite aguda possa ser indolor. Inicialmente, a dor agrava após a ingestão de alimentos, especialmente alimentos ricos em gorduras e, em seguida, torna-se constante ao longo do tempo. A dor pode irradiar para o restante abdómen, tórax ou região inferior do dorso, podendo piorar quando o doente assume a posição supina (10). Em 80% dos casos, está associada a náuseas e vômitos (7). Os doentes também podem referir indigestão, plenitude e/ou distensão abdominal, fezes cor de argila, diminuição da diurese e soluços frequentes. Ocasionalmente, os doentes podem apresentar síncope ou febre subjetiva (10).

Os achados ao exame físico podem ser normais ou apresentar febre, hipotensão, taquicardia, taquipneia e/ou diaforese. O exame abdominal geralmente revela sensibilidade notável à palpação, defesa e sinais de irritação peritoneal. Os sons intestinais estão tipicamente diminuídos e a icterícia pode estar presente (10).

Dois sinais físicos tipicamente associados à PA grave são o sinal de Cullen - equimose e edema do tecido subcutâneo ao redor do umbigo - e o sinal de Gray Turner - equimose do flanco (10).

A maioria dos doentes recorre a assistência médica nas primeiras 12 a 24 horas desde o início dos sintomas (7).

4.2 Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela presença de dois de três critérios: dor abdominal típica consistente com PA (início agudo de dor persistente, severa, epigástrica, muitas vezes irradiando para as costas); elevação de pelo menos três vezes o limite superior do normal dos níveis séricos de amilase e/ou lipase; e, achados confirmatórios de PA em exames de imagem transversal, isto é, na tomografia computadorizada com contraste (CECT) e, menos comumente, ressonância magnética (RM) ou ultrassonografia transabdominal (1,11).

Se a dor abdominal sugere fortemente que a PA está presente, mas a amilase e/ou lipase séricas têm uma atividade inferior a três vezes o limite superior do normal, como pode

ser o caso na apresentação tardia, exames de imagem serão necessários para confirmar o diagnóstico. Se o diagnóstico de PA for estabelecido por dor abdominal típica e aumento do nível sérico pancreático das atividades enzimáticas, uma CECT geralmente não é necessária para o diagnóstico na sala de emergência ou na admissão hospitalar (11).

Os doentes com sintomas abdominais vagos e um nível sérico de amilase ou lipase minimamente aumentado não devem receber o diagnóstico de PA, sendo que um exame de imagem pode auxiliar a confirmação do diagnóstico de PA ou excluir os diagnósticos diferenciais (1).

4.3 Classificação e Prognóstico

A avaliação da gravidade começa na sala de emergência ou na admissão hospitalar, devendo repetir-se todos os dias durante o período de internamento (3). Tendo em conta a importância que a estratificação precoce do nível de gravidade da PA representa no curso e prognóstico da doença, foram desenvolvidas ferramentas para preverem não só a gravidade da pancreatite, como também a probabilidade de complicações associadas e a mortalidade. Estes instrumentos mostraram ser superiores ao julgamento clínico isolado e devem ser usados em conjunto com critérios clínicos típicos (10).

Idade avançada, obesidade, falência multiorgânica e infiltrados pulmonares ou derrame pleural são indicadores iniciais de mau prognóstico (3). Por outro lado, idade inferior a 40 anos, etiologia alcoólica, hemoconcentração (>44%) e presença de SIRS são preditores independentes de SF, cuja quantidade crescente se encontra diretamente relacionada com a falência multiorgânica persistente, conduzindo, por sua vez, a pior prognóstico (12).

4.3.1 Critérios de Atlanta

Recentemente, um grupo de trabalho internacional modificou a classificação original de Atlanta de 1992, com o intuito de atualizar e redefinir os conceitos e classificações da PA (13). Esta redefinição e compreensão da doença, da sua história natural, descrição objetiva e classificação das coleções pancreáticas e peripancreáticas, tornaram essa nova classificação elaborada em 2012 num meio valioso de comunicação e interesse internacional (14).

A classificação de Atlanta revista, além de abordar o curso clínico e a gravidade da doença, identifica também duas fases de PA. A fase precoce (<1semana) - em que apenas parâmetros clínicos são importantes para o planeamento do tratamento, - e tardia, - na qual os critérios morfológicos definidos com base nos achados tomográficos são combinados com

parâmetros clínicos para ajudar a determinar a abordagem mais adequada (>1semana) (13). Além disso, a PA passa a dividir-se em pancreatite intersticial edematosa e pancreatite necrosante, sendo que esta última pode envolver necrose do parênquima pancreático e tecidos peripancreáticos (mais comum), parênquima pancreático isolado (menos comum) ou apenas tecidos peripancreáticos (aproximadamente 20%).

A gravidade da doença é categorizada em três formas: ligeira, moderadamente grave e grave. A PA ligeira não apresenta falência de órgãos (classificada pelo sistema de pontuação de Marshall modificado) ou complicações locais ou sistêmicas. A PA moderadamente grave tem falência de órgãos transitória (falência de órgãos <48 horas), complicações locais e/ou exacerbação de doença coexistente. A PA grave é definida pela presença de falência orgânica persistente (falência de órgãos que persiste por ≥ 48 horas). As complicações locais são definidas por critérios objetivos baseados principalmente na CECT. Essas complicações locais são classificadas como coleções líquidas peripancreáticas agudas, pseudocistos (que são muito raros em PA), coleções necróticas agudas (pancreáticas/peripancreáticas) e necrose encapsulada ou *walled-off necrosis* (14).

Além de ajudar a prever o prognóstico de doentes com PA, esta classificação permite a comparação de doentes, tanto ao nível de exames complementares de imagem, como no que diz respeito ao sucesso ou insucesso de procedimentos terapêuticos, entre diferentes departamentos e instituições (14).

5. Abordagem terapêutica da PA

Na PA grave, como as enzimas pancreáticas e as citocinas inflamatórias danificam os vasos sanguíneos, uma grande quantidade de líquido extravasa para o espaço intersticial ou terceiro espaço (3). A hipovolémia secundária ao extravasamento de líquido, bem como vômitos, redução da ingestão oral, perdas respiratórias e diaforese, leva à diminuição do volume circulante efetivo, necrose pancreática local, instabilidade hemodinâmica e falência multiorgânica (3,4). Além disso, a perfusão intestinal diminuída aumenta o risco de translocação bacteriana e, portanto, risco de complicações infecciosas. Assim, o tratamento inicial dos doentes com PA é essencialmente de suporte e envolve uma abordagem direcionada para prevenir complicações cardiovasculares, pulmonares e renais, acreditando-se que a hidratação intravenosa precoce agressiva previna a morbidade e a mortalidade ao impedir a depleção do volume intravascular e manter a perfusão do pâncreas, possivelmente prevenindo a necrose pancreática e a falência de órgãos (15).

5.1 Terapêutica não farmacológica

5.1.1 Cuidados de Suporte

A maioria dos casos de PA (80%) responde bem aos cuidados de suporte com reposição de fluidos, controlo da dor e início controlado da ingestão regular de alimentos. (2)

5.1.1.1 Nutrição

O repouso intestinal é uma das terapias mais comumente utilizadas no tratamento da PA, sendo altamente eficaz no tratamento de doentes com PA ligeira. A realimentação imediata em doentes com PA ligeira pode levar a intolerância gástrica traduzida por dor abdominal recorrente. Contudo, uma vez que a dor abdominal melhora sem recorrer ao uso de analgésicos e com ruídos hidroaéreos presentes no exame físico, estes doentes podem progredir rapidamente na sua dieta (16). Por norma, a dieta é reintroduzida quando a sensibilidade abdominal melhora e o apetite retorna, sendo o doentes iniciado com uma dieta líquida clara e avançando para uma dieta com líquido ou com pouca gordura, conforme tolerado (2).

Doentes com PA grave são normalmente deixados em repouso intestinal por períodos prolongados, especialmente porque a intolerância é elevada (16). Nestes doentes é indicada a alimentação enteral que deve ser iniciada de forma precoce, idealmente após 48 horas de jejum. O suporte nutricional precoce com alimentação nasojejunal ou nasogástrica melhora os desfechos clínicos em doentes com PA grave, resultando em complicações infecciosas reduzidas,

tempo de internamento reduzido e tendência a reduzir a mortalidade. Por outro lado, a nutrição parenteral deve ser evitada, devido ao aumento do risco de complicações infecciosas (17). Ainda assim, a disfunção da barreira intestinal é comum na PA grave e pode resultar em SIRS, bem como infeção sistémica e pancreática, devido à translocação bacteriana através da mucosa intestinal (16).

5.1.1.2 Fluidoterapia

A PA grave está associada a um aumento das necessidades de fluidoterapia devido a um aumento do SF e, em casos mais graves, à diminuição do tónus vascular periférico (18). O principal objetivo da ressuscitação volémica intravenosa na PA é a perfusão adequada da microcirculação pancreática, de modo que a necrose pancreática e as suas complicações subsequentes possam ser minimizadas ou mesmo evitadas (15).

No primeiro contacto com o doente, pode não ser possível avaliar a gravidade da PA, que pode evoluir ao longo das 24-48 horas seguintes. Sendo que, qualquer doente com PA, tem o potencial de progredir para doença grave. Os doentes com pancreatite intersticial ligeira são geralmente mantidos sob observação, e uma vez que a dor estabilize, podem receber alta. Os doentes com PA moderadamente grave e grave necessitam de observação para vigilância, quer dos sinais de falência multiorgânica, quer das complicações locais, devendo ser iniciada fluidoterapia (4).

Os dois tipos de fluidoterapia usados são os colóides e cristalóides. Os colóides mais frequentemente utilizados são os dextrans, o hidroxietilamido e a albumina. Os colóides são considerados superiores aos cristalóides no que diz respeito à otimização da resposta hemodinâmica. Devido ao seu tamanho comparativamente maior, têm uma melhor retenção no compartimento intravascular e à medida que permanecem dentro do lúmen, apesar do aumento da permeabilidade vascular, ajudam a manter um melhor fluxo circulatório. Além disso, contribuem para a correção da hipovolemia, uma vez que através do seu efeito osmótico, permitem a extração de líquido do interstício para o compartimento vascular. No entanto, os colóides podem causar sobrecarga de volume intravascular, comprometimento renal hiperoncótico, coagulopatia e reação anafilática. Os cristalóides, por sua vez, são distribuídos tanto no plasma, como nos compartimentos intersticiais. Contudo, a infusão de grandes quantidades de cristalóides pode levar ao edema pulmonar. Entre os cristalóides mais comumente usados estão a solução salina normal (SS), o lactato de Ringer (LR), o piruvato de etileno de Ringer e a solução salina hipertónica. Esta última efetivamente reduz o volume de ressuscitação com fluido isotónico, reduzindo assim o risco de edema pulmonar. No entanto, há um risco potencial de mielinólise pontina central com terapia salina hipertónica agressiva (4).

A SS é o fluido mais frequentemente usado em todo o mundo. A administração de grandes quantidades deste fluido desequilibrado e rico em cloreto tem sido associada à acidose metabólica hiperclorêmica, à lesão renal aguda e à imunodeficiência. A acidose extracelular é um sinal de perigo que desencadeia a secreção de citocinas inflamatórias como a IL-1b pelas células imunitárias, tendo sido a acidose associada à inflamação e necrose na PA experimental. A SS também tem sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade em doentes críticos com e sem sépsis, e com aumento da morbidade em doentes cirúrgicos quando comparados a cristalóides equilibrados e com restrição de cloreto, mais semelhantes ao fluido extracelular que a SS, como é o caso do LR.

A ressuscitação com o LR está associada não só a uma menor probabilidade de acidose metabólica, uma vez que o lactato é metabolizado no fígado em bicarbonato, mas também a uma resposta anti-inflamatória significativa, relacionada com o efeito inibitório do lactato na ativação de macrófagos, e ainda a um nível reduzido de SF para o espaço extracelular, o que consequentemente levou a uma menor quantidade de LR necessário na terapêutica (19).

Neste sentido, e havendo várias opções disponíveis de fluidoterapia com vantagens e desvantagens associadas, foram desenvolvidos vários estudos, no sentido de se investigar qual a melhor fluidoterapia na PA, o melhor timing de administração e a quantidade adequada a cada situação clínica.

Aggarwal A et al. (4), num estudo retrospectivo que incluiu 286 doentes de um único hospital com o diagnóstico de PA, verificaram uma diminuição da mortalidade relacionada com o aumento do volume de fluidoterapia de 113 mL/h durante as primeiras 6h e 152 mL/h durante as primeiras 12h para 284 mL/h durante as primeiras 6h e 221mL/h durante as primeiras 12h.

De-Madaria et al. (19), num estudo clínico randomizado que incluiu 40 doentes, constataram uma diminuição da inflamação em doentes sob fluidoterapia com LR quando comparado àqueles sob fluidoterapia com SS.

Singh et al. (20), num estudo de coorte retrospectivo que incluiu 1010 doentes, compararam a administração de volume de líquidos na sala de emergência, desde o momento da chegada até 4h após o diagnóstico de PA, dividida em tercis: não agressivo (<500ml), moderado (500 a 1000ml) e agressivo (>1000ml), tendo concluído que a fluidoterapia precoce moderada a agressiva está associada à menor necessidade de intervenções invasivas.

Singh et al. (20), num estudo retrospectivo que incluiu 227 doentes, com o intuito de validar quais os fatores preditivos do aumento de SF em 48h, constataram que todos os preditores de SF, como idade jovem, etiologia alcoólica, hemoconcentração e SIRS, predizem SF bem. Apenas a hiperglicemia (glicose>150mg/dl) não conseguiu prever SF. Além disso, o aumento do volume de SF foi também associado com SIRS e falência multiorgânica persistentes.

Tabela 1 - Análise comparativa dos estudos relativos à fluidoterapia em contexto de PA.

Ref.	Tipo de Estudo	No. de doentes	Comparação	Resultado
Aggarwal A et al. (4)	Retrospectivo	286	Fluidoterapia com 113 mL/h durante as primeiras 6h e 152 mL/h durante as primeiras 12h versus 284 mL/h durante as primeiras 6h e 221mL/h durante as primeiras 12h.	Diminuição da mortalidade relacionada com o aumento do volume de fluidoterapia.
De-Madaria et al. (19)	Estudo Clínico Randomizado	40	Fluidoterapia com LR versus fluidoterapia com SS.	Diminuição da inflamação em doentes sob fluidoterapia com LR.
Singh et al. (20)	Estudo de Coorte Retrospectivo	1010	Administração de volume de líquidos na sala de emergência, desde o momento da chegada até 4h após o diagnóstico de PA, dividida em tercis: não agressivo (<500ml), moderado (500 a 1000ml) e agressivo (> 1000ml),	A fluidoterapia precoce moderada a agressiva está associada à menor necessidade de intervenções invasivas.
Sinha et al. (12)	Retrospectivo	227	Validar quais os fatores preditivos do aumento de SF em 48h.	Todos os preditores de SF, como idade jovem, etiologia alcoólica, hemoconcentração e SIRS, predizem SF bem. Apenas hiperglicemia (glicose> 150mg/dl) não conseguiu prever SF.

LR - Lactato de Ringer; SS - Solução Salina; PA - Pancreatite Aguda; SF - Sequestro de Fluido; SIRS - Síndrome de Insuficiência Respiratória Súbita.

As medidas para avaliar a resposta à terapia incluem frequência cardíaca (<120 bpm), pressão arterial média (65-85 mmHg), débito urinário (<0.5-1 ml/kg/h), HCT (35-44%) e BUN (<20 mg/dl) (16). A hemoconcentração é considerada o melhor marcador de hipovolemia e gravidade da PA, sendo que um HCT \geq 44%-47% na admissão combinado com falha na diminuição no HCT em 24h foi relatado como um fator de risco para o desenvolvimento de necrose (4).

Apesar de tudo isto, a sobrecarga de fluidos pode ser prejudicial se mantida além de uma janela terapêutica precoce e de curta duração (20). Isto é, não está demonstrado que a fluidoterapia agressiva em todo e qualquer doente com PA melhore o seu prognóstico, mais especificamente, no que diz respeito a incidência de falência multiorgânica, complicações locais ou mortalidade (18). Neste sentido, e para evitar o SF iatrogênico, parece haver duas fases clínicas que determinam o volume de administração de fluidos na PA, entre estas: uma fase inicial determinada pelo clínico e uma fase tardia determinada pela resposta específica do doente à terapia com fluidos (8,20). Na fase tardia, a administração do volume de fluidos depende principalmente da resposta do doente à terapia inicial. Os doentes com SF (que inclui principalmente aqueles com complicações locais, SIRS e falência de órgãos) podem precisar de um aumento na administração do volume de fluidos para manter o débito urinário, a pressão sanguínea e normalizar os marcadores laboratoriais de hipovolemia, incluindo HCT, BUN e creatinina. Por outro lado, alguns doentes podem ter uma recuperação rápida e desenvolver poliúria, portanto a taxa de administração do fluido pode ser reduzida ou interrompida. Além disso, nesta fase tardia, as complicações locais e sistêmicas podem estar bem estabelecidas e não podem ser evitadas pela administração agressiva de volume de líquido (20).

A idade jovem, etiologia alcoólica, hemoconcentração, hiperglicemia e SIRS na apresentação são todos preditores de aumento do SF em 48 horas. Sabendo-se que >6l de SF às 48h é um sinal de mau prognóstico, aqueles que apresentem os fatores mencionados anteriormente têm um risco significativamente maior de desenvolver coleções fluidas agudas, necrose e falência multiorgânica persistente (16).

O encaminhamento para um centro especializado, definido como um centro de alto volume com unidades de terapia intensiva e acesso diário a radiologia de intervenção, endoscopia e serviços cirúrgicos, é recomendado para doentes com PA grave e aqueles que podem necessitar de intervenção cirúrgica ou endoscópica (17).

Segundo a *American Gastroenterological Association* (AGA), os cristalóides são a fluidoterapia recomendada, sendo os colóides (hemácias concentradas) considerados nos casos de baixo HCT (<25%) e baixa albumina sérica (<2 g/dl) (4). Embora a SS seja o cristalóide mais utilizado em todo o mundo, grandes quantidades de SS podem causar níveis elevados de cloreto e diminuir os níveis séricos de bicarbonato, causando acidose metabólica hiperclorêmica, que está associada a lesão renal aguda e desfechos desfavoráveis. Este efeito foi demonstrado em ressuscitações volêmicas agressivas em doentes com trauma, resultando em hiperclorêmia e

acidose metabólica sem *anion gap* (21). Entre os cristalóides, a solução de LR é preferida à SS (4). Assim, a administração de fluidos a uma taxa de 5-10 ml/kg/h e o uso de LR são defendidos pelas *International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association* (IAP/APA) com base num estudo que demonstrou níveis significativamente mais baixos de proteína c-reativa (PCR) e SIRS em 24 horas com o uso de LR em comparação com SS (16).

5.2 Terapêutica farmacológica

5.2.1 Antibióticos

É importante diferenciar entre o uso de antibióticos para prevenir infeção secundária de necrose *versus* antibióticos administrados para o tratamento de uma infeção extrapancreática suspeita ou confirmada (16).

Os antibióticos não desempenham um papel significativo na PA ligeira, enquanto que na PA grave o papel dos antibióticos é mais controverso. Um número significativo de doentes com PA desenvolve infeções pancreáticas e peripancreáticas associadas a morbilidade e mortalidade substanciais, particularmente em doentes com necrose pancreática. Os antibióticos profiláticos têm sido tentados para reduzir complicações infecciosas, mas o seu papel na PA grave não está totalmente claro. As diretrizes atuais da IAP/APA recomendam contra o uso de antibióticos profiláticos para evitar infeção pancreática. Embora antibióticos profiláticos não sejam recomendados, antibióticos podem ser administrados empiricamente em caso de febre, leucocitose e/ou sepsis enquanto uma possível fonte infecciosa é investigada. Imipenem, meropenem e uma combinação de uma quinolona, assim como o metronidazol têm penetração adequada no material necrótico pancreático e são os antibióticos de escolha. Contudo, sabe-se que o uso de antibióticos pode aumentar o risco de organismos resistentes e possivelmente infeções fúngicas (2).

5.2.2 Analgésicos

A dor é o sintoma cardinal da PA e o seu alívio deve ser uma prioridade clínica. Todos os doentes com diagnóstico de PA devem receber alguma forma de analgesia nas primeiras 24 horas de internamento (22).

Os doentes com dor severa irão precisar de analgesia intravenosa, sendo que a analgesia controlada pelo doente é uma opção válida. Aqueles que necessitarem de altas doses de opióides por um período prolongado de tempo devem ser considerados para analgesia epidural.

Entre os fármacos utilizados temos o paracetamol, o tramadol, a buprenorfina, a procaína, o fentanil, entre outros (22).

5.2.2 Inibidores de Protesases (IP)

Alguns estudos sugerem que os IP intravenosos podem melhorar o desfecho em doentes com PA grave. Nomeadamente, a infusão arterial regional contínua de um IP, o mesilato de nafamostat, e um antibiótico, o imipenem, foi testada durante um período de 5 dias com resultados positivos na redução da mortalidade e da necessidade de intervenção na PA grave. Embora este tenha sido um estudo positivo, não é definitivo e muitas questões importantes permanecem (16).

6. Conclusões

A incidência crescente de PA a nível mundial exige uma abordagem urgente e o tratamento intensivo, apesar de largamente aplicado, ainda não se encontra completamente esclarecido.

O tratamento de doentes com PA é essencialmente de suporte e envolve uma abordagem direcionada para prevenir complicações cardiovasculares, pulmonares e renais, acreditando-se que a hidratação intravenosa precoce agressiva previna a morbidade e a mortalidade ao impedir a depleção do volume intravascular e manter a perfusão do pâncreas, possivelmente prevenindo a necrose pancreática e a falência de órgãos (15).

A administração de fluidos a uma taxa de 5-10 ml/kg/h e o uso de LR são defendidos pelas *International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association* (IAP/APA) como o tipo e volume de fluidos ideal para a ressuscitação volémica agressiva do doente com PA grave. As medidas para avaliar a resposta à terapia incluem frequência cardíaca (<120 bpm), pressão arterial média (65-85 mmHg), débito urinário (<0.5-1 ml/kg/h), HCT (35-44%) e BUN (<20 mg/dl) (16).

É importante reconhecer a PA grave precocemente, uma vez que o doente precisa ser transferido para uma unidade de tratamento intensivo, de modo a que consiga proceder-se a uma ressuscitação de fluidos ideal e a um tratamento de suporte direcionado à disfunção orgânica (3).

7. Referências

1. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972-81.
2. Munsell MA. Acute Pancreatitis. 2010;5(4):241-50.
3. Stevens T, Parsi MA, Matthew Walsh R. Acute pancreatitis: Problems in adherence to guidelines. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(12):697-704.
4. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18092-103.
5. Husain SZ, Srinath AI. What's unique about acute pancreatitis in children: Risk factors, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(6):366-72.
6. Waele JJ De. Acute pancreatitis. *LWW Journals*. 2014;20:189-95.
7. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *B C Med J*. 2014;51(8):1-8.
8. de-Madaria E, Garg PK. Fluid therapy in acute pancreatitis - Aggressive or adequate? Time for reappraisal. *Pancreatology*. 2014;14(6):433-5.
9. Espinós Pérez J. Novedades en el manejo de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22(8):408-14.
10. Quinlan JD. Acute Pancreatitis - American Family Physician. *Am Fam Physician*. 2014;1(90(9)):632-9.
11. Kinns H. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the atlanta classification and definitions by international concensus. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(2):182.
12. Singh VK. Early Predictors of Fluid Sequestration in Acute Pancreatitis. 2015;00(00):1-5.
13. Thoeni RF. The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment. *Radiology*. 2012;262(3):751-64.
14. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(3):118-24.
15. Tenner S, Iswara K, Wall I, Li JJ, Badalov N, Baradarian R. Decreased Mortality in Acute Pancreatitis Related to Early Aggressive Hydration. *Pancreas*. 2011;40(4):547-50.
16. Singh VK, Moran RA, Afghani E, De-Madaria E. Treating acute pancreatitis: What's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(7):901-11.

17. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: Update on management. *Med J Aust.* 2015;202(8):420-3.
18. De-Madaria E. Fluidoterapia en la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(10):631-40.
19. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United Eur Gastroenterol J.* 2018;6(1):63-72.
20. Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, Rey-Riveiro M, Faghieh M, Koutroumpakis E, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(4):491-8.
21. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2018;19(6):335-41.
22. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017;49(6):585-94.