

PANCREATITE AGUDA GRAVE: ABORDAGEM ATUAL

Autores

Christian Kelly Nunes Ponzo Siqueira¹
Kátia Valéria Bastos¹
Liliana Andrade Chebli²
Ricardo Pinto Vieira²
Sônia Aparecida Pinheiro Nunes²
Simone Santos Ribeiro²
Rodrigo de Oliveira Peixoto³
Iomar Pinheiro Cangussu⁴
Lincoln Eduardo V. V. de Castro Ferreira⁵
Pedro Duarte Gaburri⁶
Aécio Flávio Meirelles de Souza⁶
Júlio Maria Fonseca Chebli⁶

RESUMO

A Pancreatite aguda grave é uma condição patológica frequentemente resultante de necrose pancreática, situação esta associada a maior morbimortalidade. O diagnóstico da necrose pancreática pode ser sugerido por parâmetros clínicos e bioquímicos, e confirmado por métodos de imagem. A identificação precoce de pacientes graves é importante para assegurar tratamento rápido e adequado em Unidade de Terapia Intensiva. A tomografia computadorizada dinâmica, com reforço de contraste venoso, constitui o método de escolha atual para o seu diagnóstico. Na suspeita de infecção pancreática deve-se realizar punção aspirativa percutânea guiada por tomografia computadorizada ou ultra-som, com coloração pelo Gram e cultura do material aspirado. O tratamento da pancreatite aguda grave é, a princípio, conservador. A antibioticoterapia profilática reserva-se aos casos de pancreatite biliar e às formas clinicamente graves ou com áreas de necrose extensa revelada pela tomografia computadorizada. A necrose estéril é conduzida com tratamento clínico, enquanto que na necrose infectada, indica-se conduta cirúrgica.

UNITERMOS

Pancreatite aguda. Necrose. Infecção. Gravidade

INTRODUÇÃO

A Pancreatite aguda (PA) é um processo inflamatório agudo do pâncreas que pode envolver tecidos peri-pancreáticos e/ou sistemas orgânicos distantes.^{1,2} É uma patologia que produz um espectro variado de gravidade, que pode ser leve e autolimitado (durando de 5 a 7 dias) ou refletir doença grave que leva rapidamente à falência de múltiplos órgãos e ao óbito.⁴¹ Suas causas mais comuns são coledocolitíase (litíase biliar), alcoolismo crônico (na maioria das vezes, já existe dano crônico à glândula)

e idiopática.¹⁵ Histologicamente, pode ser classificada em edematosa ou intersticial, presente em 80% dos casos; e em necrotizante, presente em 20% dos pacientes.^{6,12,15,21}

A mortalidade da PA depende de sua apresentação. Na doença leve, a mortalidade é praticamente nula, elevando-se substancialmente quando a necrose está presente, em torno de 10% na necrose estéril e 25% na infectada (com variação de 27 a 45%).^{20,41}

A Pancreatite Aguda Grave (PAG) é usualmente um resultado de necrose pancreática. O Simpósio Internacional em Pancreatite Aguda, realizado em Atlanta em 1992, definiu necrose pancreática como sendo a presença de uma ou mais áreas, focal ou difusa, de parênquima pancreático inviável,¹² sendo usualmente associada com necrose de gordura peripancreática.^{12,15}

Há critérios que, com acurácia, predizem a gravidade e monitorizam o curso da doença, sendo isto de extrema importância para realizarmos o melhor tratamento possível que permita a prevenção de complicações e a morte do paciente. Neste artigo, apresentamos uma revisão da abordagem da PAG e descrevemos, brevemente, a experiência do grupo em vinte e dois pacientes com PAG observados nos últimos seis anos em dois hospitais de referência da região.

DIAGNÓSTICO DA PANCREATITE AGUDA

CLÍNICO

O quadro clínico da PA é composto de dor abdominal superior de instalação súbita e, freqüentemente, vômitos, febre, taquicardia e leucocitose.^{14,30} Ressalta-se que não existe quadro clínico patognomônico de PA, devendo-se sempre seu diagnóstico basear-se em dados laboratoriais e radiológicos.¹⁷

TESTES SANGÜÍNEOS

A amilase e a lipase são enzimas liberadas pelo parênquima pancreático durante o curso da PA. Os níveis plasmáticos de ambas atingem o pico dentro das primeiras 24 h da instalação dos sintomas, mas a meia-vida da amilase plasmática é menor que a da lipase.^{14,21,30} A dosagem da lipase tem sensibilidade, especificidade e acurácia superior àquela da amilase. Essa diferença se torna significativa quando há um atraso na coleta da amostra inicial de sangue, visto que os níveis de amilase em geral se normalizam em quatro a cinco dias, enquanto os níveis de lipase podem persistir elevados por até sete dias. As dosagens simultâneas de amilase e lipase permitem uma sensibilidade e especificidade de cerca de 90% a 95% para o diagnóstico de PA.³⁰ Atualmente, não existem outros testes sanguíneos ou plasmáticos disponíveis para o diagnóstico de PA, que sejam rotina na maioria dos laboratórios.

ULTRA-SONOGRAFIA (USG)

Admite-se que a USG participe em pequena parte no diagnóstico ou estadiamento da PA devido a alta freqüência de exames incompletos decorrente da presença de ileo paralítico.²⁰ Entretanto, é útil em determi-

1 - Médica associada do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

2 - Médico residente do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

3 - Professor assistente de Cirurgia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

4 - Médico-cirurgião do Hospital Monte Sinai - Juiz de Fora.

5 - Médico endoscopista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e do Hospital Monte Sinai - Juiz de Fora.

6 - Professor adjunto de Gastroenterologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

nar a etiologia biliar, demonstrando coledoclitase, coledocolitase ou dilatação de colédoco.²⁹

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)

Deve ser realizada em casos de dúvida diagnóstica, particularmente com apresentação atípica (ou seja, quando a dor abdominal não é típica) ou quando uma hiperamilasemia e/ou uma hiperlipasemia são descobertas acidentalmente. A TC fornece boa evidência da presença ou ausência de pancreatite. Os sinais diagnósticos que podem ser visualizados são: aumento do volume pancreático, infiltrado ou coleção líquida peri-pancreática e áreas de não reforço do pâncreas.³ As indicações para a realização de TC na PA são mostradas no Quadro 1.

Quadro 1

Indicações para realização da tomografia computadorizada na pancreatite aguda

Pacientes cujo diagnóstico clínico de pancreatite aguda seja duvidoso. Pacientes com hiperamilasemia e critérios clínicos de gravidade, tais como distensão e dor abdominal significantes, hipertermia (> 39°C) ou insuficiência orgânica.

Pacientes com número de critérios de Ranson > 3 ou Apache II > 8. Pacientes apresentando piora clínica a despeito de tratamento conservador inicial por 72 horas.

Piora clínica aguda após melhora inicial.

AVALIAÇÃO OBJETIVA E PRECOZE DE GRAVIDADE

A identificação precoce de pacientes graves é útil para assegurar tratamento rápido e adequado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Assim sendo, tanto a avaliação clínica quanto os sistemas de escores, os marcadores séricos e certos parâmetros tomográficos são utilizados para determinar a gravidade da PA.

VARIÁVEIS CLÍNICAS

A avaliação clínica nas primeiras 24h após a admissão hospitalar é pouco confiável, identificando apenas 34% a 44% dos pacientes com PA grave. Após 48h, a avaliação cuidadosa se mostra tão acurada quanto os escores de Ranson ou Glasgow. Entretanto, 48 horas após a admissão, é considerado um atraso diagnóstico para iniciar terapia específica.^{15,20} Sinais de choque, insuficiência respiratória, taquicardia significativa (acima de 120) e peritonite alertam para a gravidade do caso.²¹ Os sinais de Grey Turner e Cullen (equimoses em parede abdominal) são associados com prognóstico particularmente grave. Entretanto, são sinais raros e aparecem entre 48-72h após início dos sintomas.²⁰ A presença de obesidade (índice de massa corporal - IMC > 30) é um fator preditivo de mau prognóstico, independente da idade ou do escore fisiológico agudo (os dois principais componentes do escore de Apache II).²⁰ Adicionalmente, existe associação entre derrame pleural em radiografia de tórax e evolução desfavorável, com complicações ou prognóstico fatal. Isto foi observado principalmente com derrame pleural à esquerda ou bilateral.²⁰

SISTEMAS DE ESCORES

O escore de RANSON (Tabela 1) requer 48 horas, a partir da admissão, para uma avaliação completa, o que pode inviabilizar a precoce identificação dos casos graves. Existem dois sistemas de acordo com a etiologia da PA, alcoólica ou biliar.²¹ Além disso, boa parte dos pacientes com PA que apresentam de 3 a 5 pontos tem evolução favorável, sendo que o escore não permite diferenciá-los dos demais com evolução mais grave. Ressalta-se que os critérios de Ranson só têm validade em 48 horas, não servindo para o acompanhamento clínico dos pacientes após este período.¹⁶

O sistema de GLASGOW (ou escore de Imrie) também requer 48h para completar a avaliação da gravidade, tendo sensibilidade e especificidade em identificar PAG semelhante ao de Ranson. No entanto, não depende da etiologia da pancreatite aguda. É composto por 8 dos 11 critérios do sistema de Ranson considerados de maior valor preditivo de gravidade.¹⁵

O sistema APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) é o melhor escore calculado em 24h. Permite uma avaliação precoce

semelhante aos outros em 48h e serve como parâmetro para a avaliação diária da gravidade.^{15,20} Compreende 12 variáveis fisiológicas, a idade do paciente e a presença de qualquer história de falência grave de órgãos ou estado de imunodeficiência.^{16,20} O diagnóstico de PAG se faz pela presença de quaisquer dos seguintes achados: três ou mais critérios de Ranson, oito ou mais pontos no escore APACHE II, necrose pancreática (em 30% ou mais do órgão) ou insuficiência orgânica (choque, insuficiência renal ou insuficiência respiratória).

Tabela 1

Critérios prognósticos de Ranson

Na Admissão	
Idade	> 55 anos
Leucometria	> 16.000/mm ³
Glicemia	> 200 mg/dl
LDH	> 350 U/L
ALT	> 250 U/L

Durante as 48 horas iniciais

Diminuição do hematócrito	> 10%
Aumento do Nitrogênio uréico	> 5 mg/dl
Cálcio	< 8 mg/dl
PaO ₂	< 60 mmHg
Deficit de base	> 4 mEq/L
Sequestro de líquido	> 6 L

Pontuação	Mortalidade
0 - 2	< 1%
3 - 4	15%
5 - 6	40%
> 6	100%

*Baseado na referência 15

MARCADORES SÉRICOS

Vários marcadores séricos de pancreatite têm sido descritos. O mais comumente medido é a proteína C-reativa (PCR). Embora, geralmente não disponível clinicamente, a interleucina-6, a elastase dos polimorfonucleares e o peptídeo ativador do tripsinogênio (TAP) podem ser superiores a PCR, porque suas concentrações no sangue e na urina elevam-se nas primeiras 12 horas da PAG, provendo então, uma rápida avaliação da gravidade.^{15,20}

A PCR é um teste de baixo custo, largamente disponível e de rápido resultado. Entretanto, ela só aumenta após os picos precoces dos mediadores inflamatórios, tornando-se um bom discriminador entre doença grave e leve após 48 horas da instalação dos sintomas. Um corte de 120-150mg/L é um valor discriminante atualmente aceito, havendo certa correlação de seus níveis séricos com a gravidade da PA (Quadro 2).^{15,20} O TAP é conhecido, há uma década, como um marcador de pancreatite grave. Níveis elevados no plasma e na urina aparecem nas primeiras 12 horas na PAG, e, portanto, permitem uma rápida avaliação da gravidade.¹⁵ Entretanto, além de não ter sido ainda desenvolvido um teste clinicamente aplicável, a pequena molécula do TAP está presente em concentrações muito baixas na urina, sendo rapidamente clareada do plasma.²⁰ Recentemente, um estudo multicêntrico europeu comparou o valor preditivo da dosagem urinária de TAP através de imunoensaio com aqueles da PCR e com sistemas clínico-bioquímicos de escore (Ranson e Glasgow).³² Este estudo demonstrou que o TAP urinário pode prover uma acurada predição de gravidade 24 horas após o início dos sintomas, o que justificaria sua dosagem rotineira.

A dosagem de amilase e lipase séricas não tem valor preditivo de gravidade na pancreatite aguda, provavelmente devido à rápida queda após atingirem valores máximos precocemente²⁰; a fosfolipase A₂, produzida no pâncreas por ativação de neutrófilos, é um bom marcador precoce de pancreatite grave, confirmado em vários estudos. Entretanto, é um exame de custo elevado e não rotineiramente disponível.²⁰

Quadro 2

Valores de corte sugeridos como marcadores de gravidade

Obesidade	IMC > 30
Raio X de Tórax	Derrame pleural à esquerda ou bilateral
APACHE II	> 8
PCR	150 mg/L

*Baseado nas referências 6 e 20

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM REFORÇO DE CONTRASTE

A TC de abdome, com reforço de contraste intravenoso, é o método não-invasivo "gold-standard" para o diagnóstico de necrose pancreática, com uma acurácia superior a 90% quando existe mais de 30% de necrose glandular,¹⁵ e uma sensibilidade perto de 100% entre 4 a 10 dias do início da doença, principalmente com a TC helicoidal.²⁰ O diagnóstico de necrose foi definido no Simpósio de Atlanta como áreas de não reforço de contraste (devido a hipoperfusão da glândula) em mais de 30% do pâncreas ou maior que 3 cm de diâmetro.¹² As áreas de necrose são geralmente multifocais e, raramente, envolvem toda a glândula, e podem estar confinadas à periferia do órgão. A necrose desenvolve-se precocemente no curso da doença e está geralmente estabelecida 96 h após o início dos sintomas.^{15,41}

Baseado nos estudos de Balthazar, em 1985, estabeleceu-se um escore prognóstico correlacionando os aspectos tomográficos com os achados clínicos (Tabelas 2 e 3). Pacientes com escore total maior que seis apresentam PAG, sendo que aqueles com classificação "D" e "E" apresentam mortalidade superior a 15%.²⁰ A extensão da necrose e o grau de inflamação peripancreática também são usados para determinar o prognóstico.

Tabela 2

Critérios tomográficos de gravidade

Grau	Morfologia	Evolução
A	Normal	Boa
B	Aumento volumétrico	Boa
C	Inflamação peripancreática	Raramente fatal
D	Coleção líquida única	Mortalidade > 15%
E	Duas ou mais coleções	Mortalidade > 15%

*Baseado na Referência 2

Tabela 3

Índice de gravidade na TC

Grau à TC	Escore	Necrose pancreática	Escore
Grau A	0	Ausente	0
Grau B	1	Até 33%	2
Grau C	2	33 a 50%	4
Grau D	3	> 50%	6
Grau E	4		

Grau à TC (0-4 pontos) + necrose pancreática (0-6 pontos) = escore total

*Baseado nas Referências 2 e 3

Atualmente, a localização da necrose tem aumentado a acurácia em prever a evolução. A necrose em cabeça de pâncreas é tão grave quanto aquela em toda a glândula. A necrose somente na parte distal da glândula tem uma evolução favorável, com poucas complicações.⁴¹ Assim, se um paciente tem PAG, determinada por critérios clínicos e escore de APACHE II, a TC com reforço de contraste deve ser realizada para determinar se há pancreatite necrotizante.

O PAPEL DA INFECÇÃO NA PANCREATITE AGUDA GRAVE

A infecção na pancreatite necrotizante ocorre em 40 a 70% dos casos, nos quais não se administraram corretamente antibióticos, seja como uma infecção disseminada do tecido desvitalizado no retroperitônio

(necrose infectada) ou como um abscesso localizado.²⁶ Por outro lado, na PA leve, a infecção geralmente não ocorre.¹¹ As infecções desenvolvem-se nas primeiras duas semanas em aproximadamente 50% dos casos de pancreatite necrotizante, e em 71% deles, nas primeiras três semanas da doença. Um abscesso pancreático não é detectado antes do primeiro mês da doença e, desta maneira, é mais tardio que a necrose infectada.^{7,28} Quanto maior a área de necrose pancreática (ou peripancreática) e o tempo de evolução desta necrose, maior a probabilidade de infecção secundária do tecido inviável.^{16,36}

A TC dinâmica com reforço de contraste é o padrão ouro para o diagnóstico de necrose pancreática, mas não é útil para o diagnóstico de infecção. Os únicos sinais de infecção que podem ser detectados são bolhas de gás, dentro e em torno da necrose pancreática, achado este incomum e muitas vezes tardio.⁷ Entretanto, não há nenhuma outra particularidade na TC que permita distinguir a necrose estéril da infectada.

Clinicamente, a infecção pancreática deve ser suspeita quando há falência orgânica e/ou toxicidade sistêmica persistente (a despeito do tratamento agressivo) após a primeira semana de evolução da PA, período no qual a toxicidade decorrente da liberação dos mediadores inflamatórios habitualmente cessa.¹⁶ Neste caso, está indicada a aspiração percutânea guiada por TC ou ultra-som de áreas suspeitas. A aspiração guiada por USG pode ser realizada como alternativa, apesar da baixa sensibilidade e especificidade.^{15,41} A aspiração percutânea de áreas suspeitas guiada por TC, realizada por radiologistas experientes, visando o estudo bacteriológico, tem sensibilidade de 96% e especificidade de 99%.^{5,7} Por causa da importância em não transgredir o cólon e causar translocação bacteriana para o retroperitônio, é recomendado que o paciente receba contraste oral para opacificar o cólon durante a aspiração guiada por TC.³⁴ É interessante lembrar que geralmente não são necessárias aspirações de vários locais, uma vez que a necrose infectada é um processo difuso, ou seja, o estado bacteriológico de uma região do pâncreas é semelhante ao de outros locais da glândula.^{5,16} Além do mais, a aspiração poderá ser repetida conforme julgamento clínico.^{5,7}

O aspirado deve ser imediatamente levado para o laboratório para estudo bacteriológico pela coloração de Gram e cultura (para bactérias aeróbicas, anaeróbicas e fungos). A bacterioscopia pelo Gram mostrou ser um indicador precoce de infecção pancreática.^{5,7,14} Em um estudo retrospectivo,¹¹ não houve caso de bacterioscopia positiva seguida por cultura negativa, e na maioria dos casos de cultura positiva, o Gram também mostrou a presença de bactérias. Vale ressaltar que o uso prévio de antibióticos não interfere na avaliação bacteriológica da necrose.⁷

O fato de bactérias da flora colônica frequentemente causarem a infecção pancreática apóia a teoria do intestino funcionar como reservatório de onde a bactéria possa translocar para colonizar a necrose e abscessos pancreáticos.²⁸ Há evidências, em estudos experimentais, mostrando que a bactéria é capaz de alcançar a glândula através da passagem transmural direta. Atualmente, é aparente que em casos de necrose pancreática, a incidência de infecções polimicrobianas seja crescente.¹⁵ Dentre os microrganismos aeróbios Gram-negativos, a *Escherichia coli* e outras enterobactérias são mais frequentes; dentre os aeróbios Gram-positivos, os mais comuns são os estafilococos e enterococos. Infecções anaeróbicas e fúngicas são incomuns, mas acredita-se que o uso crescente de antimicrobianos possa aumentar a prevalência dos mesmos no futuro.³⁴

PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES E TRATAMENTO CONSERVADOR

O tratamento da PAG deve ser conduzido na UTI, contando com uma equipe multidisciplinar. É fundamental iniciar precocemente a reposição de fluidos e medidas de suporte, visando a restauração do volume circulatório e dos níveis arteriais de oxigênio ao normal, os quais podem reduzir o risco de necrose extensa e outras complicações.^{17,20} A reposição volêmica, baseada em cristalóides, deve ser guiada pela diurese e, pelo menos, pela medida da pressão venosa central.

ANTIBIOTICOTERAPIA

O valor dos antibióticos profiláticos na PA tem sido debatido por mais de meio século.¹⁰ Estudos humanos sobre a penetração dos antibióticos no suco e tecido pancreáticos têm mostrado que a concentração do antibiótico depende do grau de inflamação, logo, os níveis são mais elevados na pancreatite aguda quando comparado com controles.³⁴ Nos estudos realizados, os seguintes antibióticos foram encontrados em

concentrações elevadas: mezlociclina, cefalosporinas de 3ª geração, imipenem-cilastatina, quinolonas, clindamicina, metronidazol, cloranfenicol e doxiciclina. Por outro lado, as outras penicilinas, as cefalosporinas de 1ª e 2ª geração e os aminoglicosídeos não foram encontrados em concentrações suficientes.^{34,35} Os resultados de estudos clínicos controlados recentes sugerem que há, provavelmente, um papel para os antibióticos na prevenção de complicações, e provavelmente, na redução dos índices de mortalidade.^{10,28} Todos os estudos recentes mostraram uma redução significativa de necrose infectada e abscesso pancreático em pacientes tratados comparados com controles. O índice de mortalidade foi reduzido somente em dois estudos.^{28,36} Apesar das críticas (pequena amostragem e dados não uniformes) feitas a cada um desses estudos, quando avaliados juntos, eles sugerem que a antibioticoprofilaxia seja recomendada na PAG. Entretanto, fica a dúvida se as drogas devem ser dadas isoladas ou associadas, ou junto com a descontaminação do intestino.²⁰

Um único estudo clínico multicêntrico controlado, realizado por Luiten et al, no qual 102 pacientes foram divididos de forma randomizada em dois grupos distintos, em que o primeiro foi submetido apenas ao tratamento clássico de PAG, enquanto que no segundo se procedeu a descontaminação digestiva seletiva. Esta foi obtida através da administração oral a cada seis horas de uma pasta contendo sulfato de colistina, anfotericina B e norfloxacin, associada a enema retal diário formulado com as mesmas drogas. Observou-se uma queda na taxa de mortalidade no grupo submetido à descontaminação digestiva seletiva, principalmente às custas da mortalidade tardia, ou seja, aquela após duas semanas. Isso foi atribuído à redução do número de laparotomias a que esses pacientes foram submetidos, associado a diminuição na taxa de infecção por patógenos Gram-negativos.²⁸

Atualmente, é consenso que a antibioticoterapia deva ser iniciada logo após a identificação da PAG. Não existem firmes recomendações sobre quanto tempo a mesma deva ser mantida, mas sugere-se uma duração de pelo menos 2 a 4 semanas, período no qual o risco de infecção secundária é sabidamente maior.^{6,10,34} Baseado nos estudos de farmacocinética e considerando as diversas concentrações dos antibióticos no pâncreas e a flora bacteriana usualmente envolvida nas infecções pancreáticas, admite-se que os antibióticos de primeira escolha sejam o imipenem-cilastatina ou a associação de uma quinolona com o metronidazol ou com a clindamicina. Como segunda escolha pode-se associar uma cefalosporina de 3ª geração ou a piperacilina ao metronidazol, ou à clindamicina. Até o presente momento ainda não se recomenda nem uma profilaxia adicional para fungos, nem a descontaminação digestiva seletiva.^{10,35}

COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) COM ESFINCTEROTOMIA ENDOSCÓPICA (EE)

O tratamento endoscópico de urgência é recomendado em pacientes com formas graves de pancreatite aguda biliar (PAB) e função hepática anormal, a qual inclui pacientes com colangite. Deve ser realizado o mais cedo possível e não além de 72 horas da admissão hospitalar.²⁰ Na prática clínica, desde que haja endoscopistas experientes em CPRE, indica-se a EE urgente nos seguintes cenários: pancreatite biliar grave com menos de 72 horas de início dos sintomas; pacientes com sintomas ou sinais sugestivos de colangite ou de obstrução biliar progressiva.^{20,22,31} A melhora clínica observada após a EE pode ser atribuída ao alívio da obstrução do ducto pancreático pelo cálculo impactado ou a redução da sepse biliar. A EE deve ser usada com critério, porque pode transformar uma necrose estéril em infectada devido ao achado relativamente comum de ruptura do ducto pancreático na PA necrotizante.¹⁵

Atualmente existem quatro estudos controlados randomizados sobre CPRE e EE, onde o procedimento foi realizado dentro de 24 h²² a 72 h^{31,25,33} após a admissão. Três estudos^{22,31,33} mostraram redução significativa das complicações e da mortalidade em pacientes que realizaram o tratamento endoscópico comparados aqueles tratados convencionalmente. Além disso, sugeriu-se que o tratamento endoscópico não parece ter benefício se realizado nos pacientes com PAB sem icterícia obstrutiva ou sepse biliar.¹⁵ Vale lembrar, que a colecistectomia deva ser realizada após a recuperação completa do paciente em todas as PAG de origem biliar, antes da alta hospitalar. Caso contrário, corre-se o risco em 25 a 50% dos casos de recorrência da PA ou de colecistite e colangite nos próximos seis meses.¹⁵

NUTRIÇÃO ENTERAL

A nutrição enteral, iniciada precocemente no curso da PAG, é segura, teoricamente atrativa e, provavelmente, reduz o risco de complicações.^{17,20} É preferível à nutrição parenteral em pacientes com PA necrotizante na ausência de íleo importante. Deve-se ter o cuidado em alocar a sonda nasoentérica no jejuno a fim de se reduzir a estimulação da secreção pancreática. As potenciais vantagens da nutrição enteral são: evita a infecção relacionada ao cateter venoso central instalado para nutrição parenteral; permite a manutenção da integridade da barreira intestinal; diminui a translocação intestinal bacteriana; apresenta um número menor de complicações como laceração arterial, pneumotórax, trombose venosa, tromboflebite, embolia de cateter que podem ocorrer na nutrição parenteral. Além disso, apresenta um custo aproximadamente 15 vezes menor que a nutrição parenteral.¹⁵

Em dois estudos randomizados prospectivos recentes, os pacientes com PAG receberam ou nutrição parenteral total ou nutrição enteral (com a sonda alocada após o ligamento de Treitz) durante as primeiras 48 horas da instalação do quadro. A nutrição enteral foi bem tolerada, sem efeitos adversos e resultou em menor taxa de complicações globais, sendo os resultados estatisticamente significativos.^{27,40} Portanto, sempre que possível, a alimentação enteral com sonda nasojugal, colocada endoscopicamente ou radiologicamente, deve ser utilizada, baseando-se em preparações ricas em carboidratos e proteínas e pobre em gorduras, reservando a nutrição parenteral para os pacientes que não toleram a nutrição enteral ou para os quais os objetivos nutricionais não podem ser atingidos em 2 dias.^{15,27,40}

INIBIDOR DO FATOR DE ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA

A evidência da provável eficácia do Lexipafant (um potente inibidor do fator ativador das plaquetas) é baseada em dois pequenos estudos randomizados. Em ambos estudos, uma redução significativa da insuficiência orgânica foi demonstrada em pacientes com fatores preditores de PAG que receberam Lexipafant nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas.²⁰ Um grande estudo randomizado multicêntrico está em andamento. Os dados parciais sugerem que o Lexipafant administrado nas primeiras 48 horas pode reduzir as complicações, especialmente falência orgânica e, possivelmente, a mortalidade, em pacientes com PAG.³⁷ Entretanto, o seu uso rotineiro não pode ser recomendado no presente momento, até que novos estudos confirmem seu aparente benefício.

DROGAS ANTIPROTEASE E ANTI-SECRETORAS

Uma grande variedade de agentes antiprotease e anti-secretores, incluindo aprotinina, glucagon, anticolinérgicos, plasma fresco congelado, mesilato de gabexate, somatostatina ou octreotide não demonstraram benefício na PAG. Os estudos randomizados falharam em mostrar um impacto significativo destes agentes sobre a mortalidade.^{20,38,41}

INÍCIO DA REALIMENTAÇÃO ORAL

Uma vez que a secreção de enzimas pancreáticas diminui quanto maior a quantidade de carboidrato ingerida, particularmente, quando os carboidratos totalizam mais que 50% do total calórico da dieta, e aumenta quanto maior o teor lipídico da dieta¹⁵, sugere-se que se reinicie a dieta oral com carboidratos (na forma líquida inicialmente) e, gradualmente (em intervalo de 2 a 3 dias), acrescente proteínas e, por último, os lipídeos.^{6,17,18} Os critérios usados para a reintrodução da alimentação oral são a ausência de dor abdominal; a redução da amilase sérica próximo do valor normal e a ausência de complicações.^{15,18}

Em estudos randomizados, outras medidas se mostraram ineficazes no tratamento da PA: descompressão nasogástrica, bloqueadores do receptor H2 da histamina, anticolinérgicos, glucagon, plasma fresco congelado e lavagem peritoneal.¹⁵

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A avaliação cuidadosa, mas não randomizada, sobre a intervenção cirúrgica precoce concluiu que os resultados são melhores com a cirurgia tardia^{13,19,39}, onde a cirurgia é direcionada em lidar com complicações específicas, como abscesso e necrose infectada^{13,19,31,39}, contando nesta ocasião com a melhor delimitação das áreas necróticas com aquelas de parênquima viável. Atualmente, a laparotomia diagnóstica precoce é raramente necessária na PAG, exceção naqueles casos onde o diagnóstico é incerto e não existe disponibilidade local de TC ou Ressonân-

cia Magnética para estabelecer o mesmo.²⁰

Indubitavelmente, o desenvolvimento da necrose pancreática e/ou peripancreática é um ponto crítico determinante do prognóstico e da necessidade de cirurgia na PA.^{19,23} Os dados disponíveis não indicam cirurgia, em geral, para pacientes com necrose estéril. Isto porque estes pacientes podem ser conduzidos com tratamento não-cirúrgico e não se demonstrou melhora na taxa de mortalidade após necrosectomia em paciente com necrose estéril. Além disso, a intervenção cirúrgica poder converter a necrose estéril em necrose secundariamente infectada.^{13,20,23,24,39} No entanto, um subgrupo de pacientes com necrose estéril pode se beneficiar da necrosectomia, são eles: pacientes com piora clínica progressiva apesar do tratamento de suporte otimizado; paciente com quadro séptico há mais de 10 dias após o início dos sintomas; paciente com dor abdominal recorrente e hiperamilasemia após várias tentativas de realimentação oral, em 3 a 4 semanas após o início do quadro (muitos destes pacientes terão como achado a ruptura do ducto pancreático).⁽²⁰⁾ São necessários maiores estudos para determinar se a necrosectomia confere algum benefício para pacientes com necrose estéril e falência de órgãos progressiva a despeito do suporte máximo. O tratamento cirúrgico está indiscutivelmente indicado, precocemente, no tratamento da necrose infectada. Entretanto, não há concordância sobre o tipo de cirurgia a ser realizada, sendo a escolha geralmente baseada na experiência local. Independente da técnica cirúrgica, fundamental nestes casos é o desbridamento de todo material necrótico, a drenagem ampla de coleções e a irrigação e lavagem copiosa local.

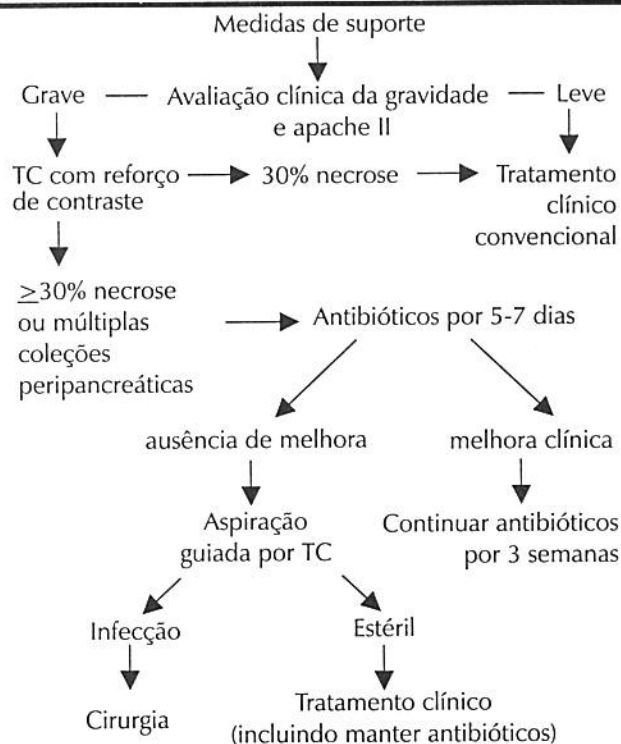
COMPLICAÇÕES

Podem ser sistêmicas ou locais, sendo em geral conduzidas na UTI, com suporte clínico e intervenção cirúrgica conforme o caso.

As principais complicações sistêmicas são: síndrome do desconforto respiratório agudo; insuficiência renal aguda; choque; coagulopatia; hiperglicemia e hipocalcemia.^(15,21) Dentre as complicações locais citam-se: hemorragia; necrose infectada; necrose intestinal adjacente; abscesso e pseudocisto pancreáticos.^(15,21)

Abaixo, baseado em nossa experiência clínica e em dados atualizados obtidos da literatura, apresentamos um algoritmo sugerindo o manejo do paciente com PAG.

Algoritmo proposto no manejo da PAG*



(*) Pancreatite aguda grave
TC - Tomografia computadorizada

Nos últimos seis anos, após adotarmos o algoritmo acima exposto, tivemos a oportunidade de conduzir vinte e dois pacientes com PAG, internados no Hospital Universitário/UFJF e no Hospital Monte Sinai – Juiz de Fora/MG. A seguir descreveremos brevemente nossa experiência com estes casos.

Destes 22 pacientes, 14 eram do sexo masculino e 8 do sexo feminino, apresentando média de idade de 38 ± 12 anos. A etiologia mais frequente da PAG foi biliar, observada em doze casos (54,5%), seguida de alcoólica (5 casos), hipertrigliceridemia (2 casos), idiopática (2 casos) e pós-colangiopancreatografia endoscópica (1 caso). A média de critérios de Ranson e pontos no Apache II presentes foi de 4,3 (variação 3 a 6) e 12 (variação 9 a 16), respectivamente. Todos os pacientes apresentavam necrose pancreática acima de 30% ou múltiplas coleções peripancreáticas / retroperitoneais na TC abdominal. As complicações sistêmicas mais comuns foram insuficiência respiratória (18,2%), seguida de choque (9,1%) e insuficiência renal (4,5%). O esquema antimicrobiano parenteral utilizado foi imipenem + cilastatina (14 casos) ou ciprofloxacina + metronidazol (8 casos), mantidos, em geral, até a alta hospitalar. Infecção secundária de áreas necróticas ou de coleções peripancreáticas, documentada por cultura de material obtido por punção aspirativa guiada por TC, foi vista em cinco (22,7%) pacientes (do total de nove aspirações percutâneas realizadas), sendo as bactérias responsáveis *Escherichia coli* (3 casos), *Staphylococcus sp* e *Enterobacter sp*, em um paciente cada.

Todos os pacientes com necrose estéril receberam apenas tratamento clínico, sendo observado três (17,6%) óbitos, dois nas primeiras 72 horas, por pancreatite fulminante e, outro, mais tardiamente, por pneumonia nosocomial. Necrosectomia e irrigação retroperitoneal contínua ou múltiplos desbridamentos foram realizados nos cinco pacientes com necrose infectada, tendo todos sobrevivido. Um destes pacientes desenvolveu uma fístula pancreática externa que resolveu clinicamente. O número de intervenções cirúrgicas por paciente variou de uma a cinco, com média de 2,5 cirurgias por paciente. Nestes 22 pacientes, a permanência média na UTI foi de doze dias (variação 5 a 32). Nos pacientes com necrose estéril, a permanência hospitalar total foi de 20 ± 8 dias, enquanto naqueles com necrose infectada foi de 50 ± 17 dias.

Embora ainda seja uma casuística relativamente limitada, nós observamos que a padronização de condutas baseada no algoritmo apresentado e o trabalho de uma equipe treinada multidisciplinar, como ocorre em nosso Serviço, poderá contribuir para uma melhor perspectiva destes pacientes gravemente enfermos com PA.

SUMMARY

SEVERE ACUTE PANCREATITIS: A MODERN APPROACH

The severe acute pancreatitis is a pathologic condition resulting often from pancreatic necrosis, this situation is associated with a great morbidity and mortality. The diagnosis of pancreatic necrosis can be suspected clinically and biochemically, and confirmed by imaging methods. Early identification of severely ill patients is important to ensure rapid and appropriate treatment in the intensive-care unit. A dynamic computerized tomography with venous contrast enhance is the best diagnostic method, currently. When pancreatic infection is suspected, a percutaneous aspirative puncture guided by computerized tomography or ultrasonic exam must be performed, with Gram stain and culture of the aspirated material. The treatment of severe acute pancreatitis is primarily conservative. Prophylactic antibiotic therapy is reserved for the biliary pancreatitis and for the severe cases or patients with extensive necrotic areas showed through computerized tomography. The sterile necrosis is treated clinically, while for the infected necrosis, the surgical approach is indicated.

KEY WORDS

Acute pancreatitis. Necrosis. Infection. Severity

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BAILLIE, J. Treatment of acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med*, 336:286-7, 1997.
- 2 - BALTHAZAR, EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AG, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*, 156:767-72, 1985.
- 3 - BALTHAZAR, EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am*, 27:19-37, 1989.
- 4 - BANKS, PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol*, 89(Suppl.):78-85, 1994.
- 5 - Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspect pancreatic infection: Bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol*, 18:265-70, 1995.
- 6 - Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 92:377-86, 1997.
- 7 - Banks PA. Acute pancreatitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal disease. Pathology, diagnosis, management*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 809-62.
- 8 - Barclay L. Enteral feeding reduces Pancreatitis complications. *Nutrition*, 18: 259-62, 2002.
- 9 - Baron TH, Morgan DE. Acute Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med*, 340:1412-7, 1999.
- 10 - Bassi C, Falconi M, Caldiron E, Salvia R, Bertazzoni Minelli E, Pederzoli P. Use of antibiotics in necrotizing pancreatitis. *Problems Gen Surg*, 13:80-5, 1997.
- 11 - Bittner R, Block S, Buchler M. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 32:1082-7, 1987.
- 12 - Bradley III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 128:586-90, 1993.
- 13 - Bradley EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*, 161:19-24, 1991.
- 14 - Chari ST, DiMagno, EP. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. In: Rose BD, editor. *Up To Date*. 10 th ed. Wellesley, MA; 2002.
- 15 - Chari ST, DiMagno EP. Predicting the severity of and treating acute pancreatitis. In: Rose BD, editor. *Up To Date*. 10 th ed. Wellesley, MA; 2002.
- 16 - Chebli JMF, Martins Jr EV, Neves MM. Abordagem atual na necrose pancreática. *Arq Gastroenterol*, 32:178-85, 1995.
- 17 - Chebli JF. Pancreatite Aguda. In: Atallah AN, Catapani WR, editores. *Manual de Gastroenterologia para a Prática Clínica*, 1ª ed. São Paulo: Lemos editorial; 1999. p. 49-55.
- 18 - Chebli JMF, Meirelles de Souza AF, Gaburri PD, Barbosa KVBD, Carvalho Filho, RJ. Pancreatite aguda. *Rev Bras Med*, 57: 1278-80, 2000.
- 19 - De Beaux Ac, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis: an analysis of 279 cases. *Gut*, 37:121-6, 1995.
- 20 - Dervenis C, Johnson CD, Bassi E, Bradley EL, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, Objective Assessment of Severity, and Management of Acute Pancreatitis. Santorini Consensus Conference. *Int J Pancreatol*, 25: 195-210, 1999.
21. Domínguez-Munoz JE, Malfertheiner P. Diagnosis of acute pancreatitis. In: Dervenis CG, editor. *Advances in Pancreatic Disease*. New York: Thieme-Verlog Stuttgart; 1996. p. 124-31.
22. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early Treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med*, 328: 228-32, 1993.
- 23 - Farthmann EH, Lausen M, Schoffel U. Indications for surgical treatment of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, 40: 556-62, 1993.
- 24 - Foitzik T, Klar E, Buhr HJ, Herfarth C. Improved survival in acute necrotizing pancreatitis despite limiting the indications for surgical debridement. *Eur J Surg*, 161: 187-92, 1995.
- 25 - Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med*, 336: 237-42, 1997.
- 26 - Isenmann, R; Buchler, M W. Infection and acute pancreatitis. *Br J Surg*, 81:1707-8, 1994.
- 27 - Kalfarentzos F, Kehiagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis – results of a randomized prospective trial. *Br J Surg*, 84: 1665-9, 1997.
- 28 - Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*, 222: 57-65, 1995.
- 29 - McKay AJ, Imrie CW, O'Neill J, Duncan JG. Is an early ultrasound scan of value in acute pancreatitis? *Br J Surg*, 69: 369-72, 1982.
- 30 - Mergener, K; Baillie, J. Acute pancreatitis. *BMJ*, 316: 44-8, 1988.
- 31- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet*, 2: 979-83, 1988.
- 32 - Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet*, 355: 1955-60, 2000.
- 33 - Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Marek TA, Rybicka J. Final results of prospective, randomized, controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 108 (Suppl. A): 5A. [Abstract 380].
- 34 - Ponzo CKN, Ribeiro TCR, Bragagnolo Jr. MA, Chebli LA, Carvalho Filho RJC, Dias, KVD, Cimino KO, Lucca FA, Alves RA, Meirelles de Souza AF, Gaburri PD, Chebli JMF. O papel da profilaxia antibiótica no tratamento da pancreatite aguda. *HU Revista*, 25: 110-7, 1999.
- 35 - Ratschko, M; Fenner, T; Lankisch, PG. The role of antibiotic prophylaxis in treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 28: 641-59, 1999.
- 36 - Sainio V, Kempainen E, Piolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L,

Valtonen V, Haapiainem R, Schroder T, Kivilaakso E. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet*, 346: 663-7, 1995.

37 - Toh SKC (for the British Acute Pancreatitis Study Group). Lexipaphant, a platelet activation factor antagonist reduces mortality in a randomised placebo-controlled study in patients with severe acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40 (Suppl. 1): 4. [Abstract 12]

38 - Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A Randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*, 45: 97-104, 1999.

39 - Uomo G, Visconti M, Manes G, Calise F, Laccetti M, Rabitti PG. Nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 12: 142-8, 1996.

40 - Windsor AC; Kanwar S; Li AG. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*, 42: 431-5, 1998.

41. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence based review of the literature. *Intensive Care Med*, 25: 146-56, 1999.