

Pancreatite Aguda - Definição, Patogênese, Classificação, Diagnóstico

Acute Pancreatitis - Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis

José Marcus Raso Eulálio

Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Coordenador do Setor de Cirurgia do Pâncreas do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Thales Penna de Carvalho

Aluno de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

José Eduardo Ferreira Manso

Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FM-UFRJ).

Correspondência

José Marcus Raso Eulálio

Departamento de Cirurgia - Faculdade de Medicina da UFRJ
Centro de Ciências da Saúde - Bloco K - Av. Carlos Chagas Filho, 373 - 2º andar, Sala 49 - Cidade Universitária
Rio de Janeiro - RJ CEP: 21044-020
E-mail: josemre@medicina.ufrj.br

RESUMO

A pancreatite aguda (PA) é uma patologia com amplo espectro etiológico e de apresentação clínica. A compreensão da sua patogênese evoluiu consideravelmente nos últimos 20 anos e, proporcionalmente, definições sobre as alterações morfológicas puderam encontrar consenso em terminologia única definida pela Classificação de Atlanta de 2012. A compreensão das fases evolutivas, das alterações estruturais e das complicações locais é fundamental para a instituição ágil de medidas terapêuticas. O diagnóstico deve ser pesquisado em diferentes níveis que incluem não apenas a identificação da doença, mas também do seu nível de gravidade, das complicações morfológicas e da presença ou não de infecção.

Palavras-chave: pancreatite aguda; fisiopatologia; necrose pancreática; necrose emparedada

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is a pathology with a broad etiological spectrum and clinical presentation. The understanding of its pathogenesis has evolved considerably in the last 20 years and, proportionally, definitions of morphological changes have been able to find consensus in a single terminology defined by the 2012 Atlanta Classification. Understanding the evolutionary phases, structural changes and local complications is fundamental to the agile institution of therapeutic measures. The diagnosis must be researched at different levels that include not only identifying the disease, but also its level of severity, morphological complications and the presence or absence of infection.

Keywords: acute pancreatitis; pathophysiology; pancreatic necrosis; walled-off necrosis

DEFINIÇÃO

Definir uma determinada patologia é, em síntese, introduzir um conceito amplo que integre os aspectos fundamentais que a caracterizam. Em geral, valoriza-se a etiologia, a fisiopatologia e a história natural para criar essa síntese.⁽¹⁾ A pancreatite aguda (PA) representa um desafio quando se pensa em uma “Definição”, uma vez que múltiplas etiologias podem desencadeá-la, a fisiopatologia permanece obscura em elementos-chave, e evoluções naturais diferentes e opostas podem acompanhá-la. Dessa forma, além dos elementos “inflamação” e “instalação súbita” que compõem os significados etimológicos do termo “pancreatite aguda”, sete elementos particulares surgem com intensidade variável e, por vezes, de

forma sequencial, para aproximar o leitor de uma “definição”. São eles: (1) agentes desencadeantes, (2) autodigestão, (3) fatores predisponentes e mecanismos protetores, (4) alterações locais e sistêmicas, (5) necrose pancreática, (6) insuficiência orgânica, (7) infecção da necrose pancreática.

A pancreatite aguda pode ser definida como:

“Processo inflamatório do pâncreas de instalação súbita e intensidade variável, associado a múltiplos **agentes desencadeantes**, que levam à ativação inapropriada de enzimas digestivas no parênquima do órgão, e à **autodigestão**, com consequências definidas pelo balanço e influência de **fatores predisponentes e mecanismos protetores**, tendo resolução sem sequelas na maioria dos pacientes, mas podendo também ter evolução desfavorável e ser acompanhado de complicações graves, que sucedem um ciclo vicioso de **alterações locais e sistêmicas**, às quais conduzem ao acúmulo de quantidade variável de **necrose pancreática**, que por sua vez predispõe ao desenvolvimento precoce de **insuficiência orgânica** e, posteriormente, de sepse, por **infecção da necrose pancreática**.”

PATOGÊNESE

1. Agentes Desencadeantes

As etiologias biliar e alcoólica são as duas mais prevalentes no processo que

desencadeia a pancreatite aguda. Importantes diferenças regionais⁽²⁾ tornam uma ou outra predominante em diferentes países (Figura 1). As recentes classificações incluem ainda como causas o trauma, tumores, alterações metabólicas como hipertrigliceridemia, alterações genéticas, autoimunes, fármacos, infecções e, finalmente, em torno de 5% de causas de origem indeterminada.⁽³⁾

O permanente desenvolvimento e incorporação de novas medicações torna relevante consultarmos na literatura sobre a possibilidade de um determinado fármaco em uso por paciente com pancreatite aguda ser o desencadeante ou agravante do processo. Recentemente Wolfe e colaboradores⁽⁴⁾ descreveram em revisão sistemática que incluiu 750 artigos, 212 medicações associadas à etiologia da pancreatite aguda, sendo 144 destas nas classes 1a, 1b e 1c em que existe evidência mais robusta de relação causa-efeito. Já Simons-Linares e colaboradores⁽⁵⁾ encontraram 183 medicações associadas à pancreatite aguda, 56 relacionadas com pancreatite grave e 34 associadas a óbito.

2. Autodigestão

Uma vez desencadeado o processo inflamatório, seja por obstrução de ducto comum e refluxo biliar para a via pancreática, seja por aumento da viscosidade do suco pancreático associado aos efeitos do álcool, se inicia a nível celular um processo

inapropriado de ativação enzimática que tem como base a conversão do tripsinogênio em tripsina. Organelas com enzimas para consumo interno coalescem com organelas com enzimas digestivas que, por exocitose, deveriam ser liberadas na luz intestinal

inativas (Figura 2). A ativação intracelular ou a liberação anômala de enzimas no interstício terão o potencial de gerar autólise celular, necrose gordurosa micro ou macroscópica e liberação de mediadores inflamatórios para a circulação sistêmica.⁽³⁾

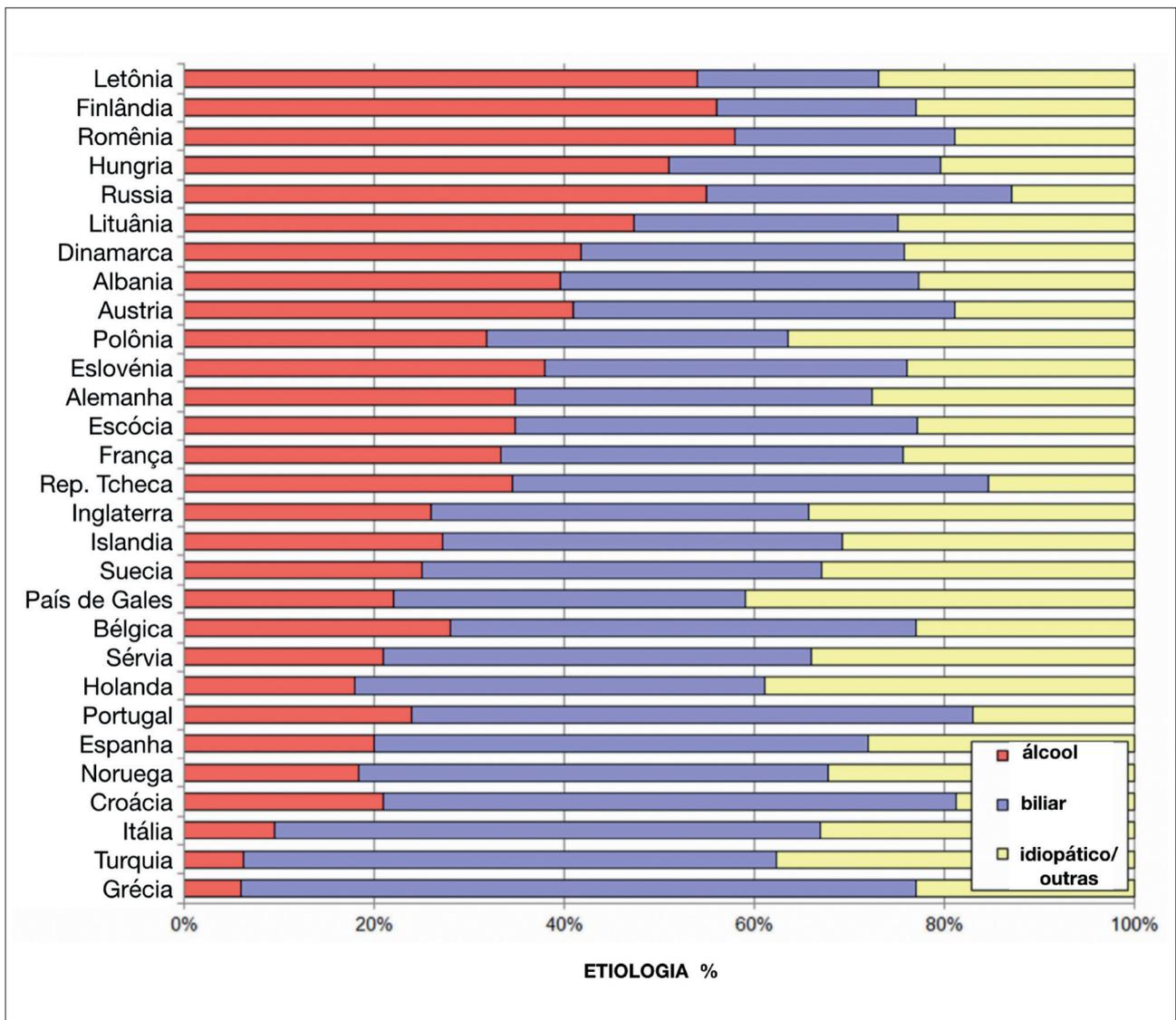


Figura 1

Incidência e etiologia da pancreatite aguda na Europa. Adaptado de Roberts SE et cols.⁽²⁾

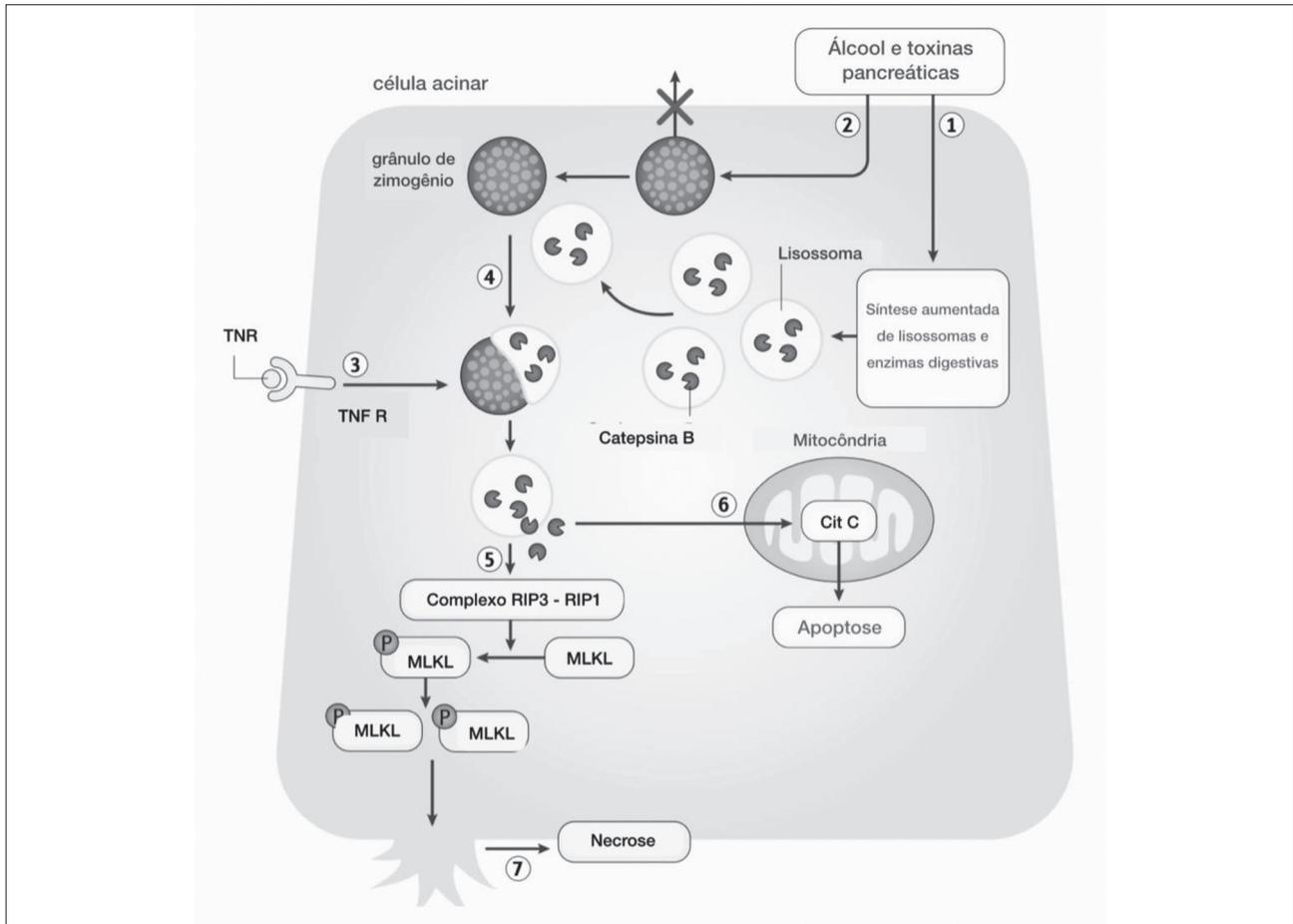


Figura 2

Álcool e toxinas aumentam síntese de lisossomos e enzimas digestivas, e diminuem a exocitose dos grânulos de zimogênio (1) com acúmulo dos mesmos (2). O TNF através de seu receptor (RTNF) pode ativar prematuramente o tripsinogênio (3). Estes eventos estimulam a co-localização na qual lisossomos e grânulos de zimogênio se fundem (4). A catepsina B dos grânulos ativa o tripsinogênio em tripsina e ambos são liberados no citoplasma. A catepsina B (5) ativa também os receptores de interação com a proteína quinase (RIP, RIP1, RIP3), bem como resulta na oligomerização de quinases mistas (MLKL), e leva ainda à apoptose por liberação do citocromo C das mitocôndrias (6). Finalmente, a fosforilação e a oligomerização do MLKL o translocam para a membrana celular, causando ruptura da membrana e necrose celular (7). Adaptado de Lee PG and Papachristou.⁽³⁾

3. Fatores Predisponentes e Mecanismos Protetores

Em várias doenças, os hábitos do paciente levam a características que predis põem ou protegem quanto ao desenvolvimento da doença. Na pancreatite aguda não

é diferente. Dieta rica em frutas, peixes, café e consumo de vitaminas A, C e E é considerada fator protetor. Por outro lado, a obesidade, a dislipidemia (hipertriglicéridemia) e especialmente o fumo são considerados fatores predisponentes e

associados a casos mais graves. A nicotina, em especial, predispõe à ativação de células estreladas no parênquima pancreático e à imunossupressão mediada por células T CD4⁺ e CD25⁺.⁽⁶⁾

Uma vez que o gatilho para o desenvolvimento de pancreatite ocorre (p.ex., obstrução e refluxo em ducto comum), a intensidade do processo inflamatório será modulada por um amplo conjunto de fatores, que incluem: (1) continuidade do estímulo que deflagrou a pancreatite (p.ex., obstrução biliar com cálculo encravado na papila); (2) comorbidades prévias; (3) ação de mecanismos protetores que impedem a ativação do tripsinogênio ou permitem a inativação da tripsina a nível celular e sistêmico.

Fatores genéticos pessoais influenciam a cascata enzimática potencializando ou controlando o estímulo inflamatório deflagrado. São considerados mecanismos protetores naturais: (1) Síntese de tripsina como enzima inativa (tripsinogênio); (2) Autólise da tripsina ativada; (3) Compartimentalização da tripsina; Síntese de inibidor específico de tripsina – *serine protease inhibitor Kazal type I (SPINK 1)*; (4) Baixas concentrações intracelulares de cálcio ionizado (Ca⁺⁺).⁽⁷⁾ Por outro lado, diversas mutações genéticas, quando presentes, interferem nos mecanismos protetores potencializando a inflamação. Os genes *SPINK1* e *CTRC* controlam a conversão de tripsinogênio em tripsina, impedindo a ativação da mesma de forma inapropriada a nível intracelular. Mutações nesses genes

irão permitir o acúmulo de tripsina ativada no citoplasma. Uma mutação no gene *PRSSI* poderá, inclusive, aumentar esse acúmulo. Os genes *SPINK1* e *CTRC* inibem, ainda, a cascata enzimática que se segue à conversão do tripsinogênio em tripsina e mutações permitirão que outras enzimas sejam ativadas em sequência (Figura 3). Mutações no gene *CPA1* levarão ao estresse dos retículos endoplasmáticos com potencialização da autodigestão. Enfim, influências genéticas poderão definir por que alguns pacientes apresentam quadros inflamatórios muito mais intensos que outros.⁽⁸⁾

4. Alterações locais e sistêmicas

Entre as alterações locais observadas nas células acinares, destacam-se: inibição da secreção em região apical; enzimas digestivas anormalmente ativadas dentro de vesículas citoplasmáticas; processamento endocítico mal-direcionado; autofagia e degradação lisossomal; fusão de vesículas (lisossomos) em região basolateral da célula; disfunção mitocondrial; vazamento paracelular; geração de radicais livres de oxigênio; e liberação de citocinas inflamatórias.⁽³⁾ Ganha destaque, o aumento da concentração intracelular de cálcio iônico, o qual pode ocorrer devido a diferentes estímulos⁽³⁾ e levar à ativação precoce do tripsinogênio, aumento da autofagia e ativação da via do fator de necrose tumoral (TNF) Kapa B que, por sua vez, acarreta a produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios.

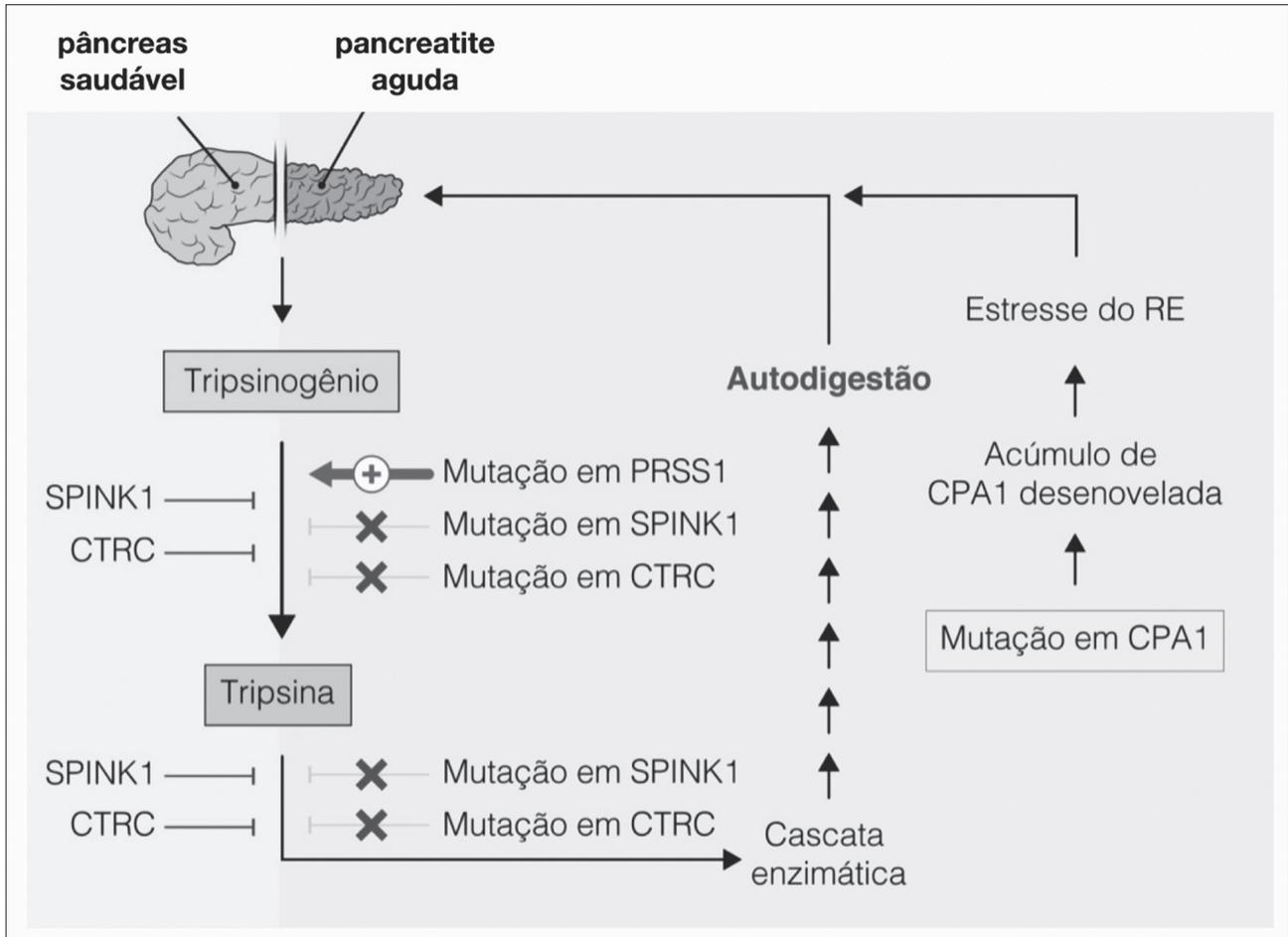


Figura 3

Mutações associadas à pancreatite. A mutação PRSS1 (seta azul) leva a um ganho de função com aumento da conversão de tripsinogênio em tripsina e aumento da estabilidade da tripsina. As mutações SPINK1 e CTRC (vermelho linha) levam a um desequilíbrio de proteases e antiproteases com as respectivas perdas de defesas de primeira e segunda linha contra a ativação de tripsinogênio e a cascata enzimática que leva à autodigestão e pancreatite. A mutação no gene CPA1 leva a alteração do enovelamento proteico no retículo endoplasmático (RE), levando ao estresse do RE e ao desenvolvimento de pancreatite. Adaptado de Dytz et cols⁽⁹⁾.

As alterações sistêmicas derivam da interação entre a inflamação iniciada no parênquima pancreático e a microcirculação. Para tal, ocorre a ativação de macrófagos M1 e neutrófilos que poderão, na intimidade dos tecidos, gerar lesão endotelial difusa com insuficiência multiorgânica.

A quimiotaxia destas células é gerada e amplificada por produtos da necrose pancreática que pode ocorrer nas inflamações severas. Destacam-se como mediadores de quimiotaxia o TNF, as interleucinas 6, IL-1B e IL-18, os MCP1, CXCL1 e 2, o HMGB1 e o ICAM1⁽³⁾ (Figura 4). Os estímulos potentes

se associam aos quadros clínicos severos, e a busca de inibidores com potencial terapêutico será possível a partir do aprofundamento das interações entre estes diferentes fatores. Vários estudos estão em curso com diversos agentes farmacológicos,⁽³⁾ mas infelizmente a constelação de estímulos e mediadores já identificados ainda não permitiu a comprovação da eficácia de tais

medicamentos, de forma que o surgimento de quadros graves deve ser identificado o mais precocemente possível para que medidas genéricas ajudem o organismo a controlar o potente processo inflamatório. Como resultado da lesão endotelial difusa descontrolada e progressiva, insuficiência circulatória, renal e pulmonar podem advir e se somar em curto espaço de tempo.

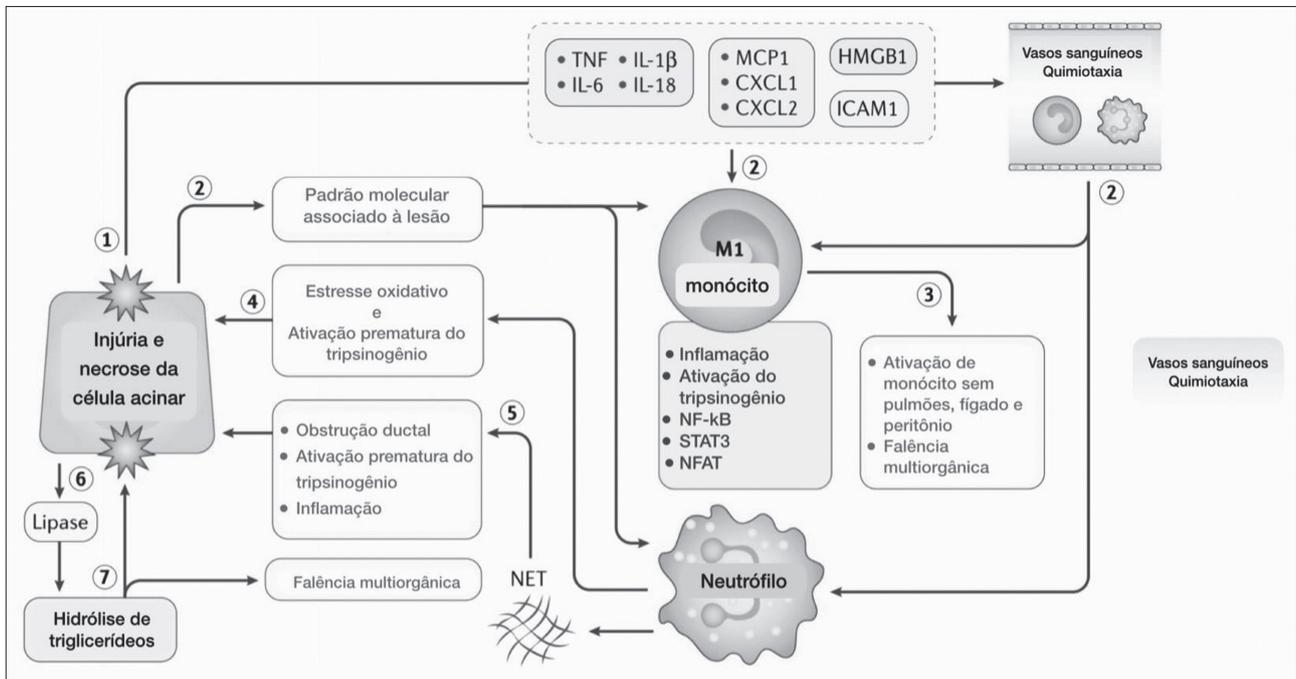


Figura 4

Resposta imune à lesão de células acinares na pancreatite aguda. As células acinares lesionadas produzem citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão para recrutar células imunes para o local da lesão (1). Citocinas das células acinares, e moléculas associadas a danos, ativam células imunes (2). As vias ativadas dentro dos monócitos M1 incluem fator nuclear-κB (NF-κB) e transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3). Monócitos ativam monócitos em outros órgãos, causando lesão remota (3). Ativação prematura do tripsinogênio por neutrófilos e estresse oxidativo liberando substâncias oxidantes (4). Neutrófilos liberam substâncias extracelulares (NETs), que causam obstrução ductal, ativação prematura do tripsinogênio e inflamação (5). Barreira basolateral rompida, expõe a gordura intrapancreática à lipase, a qual é secretada para o interstício (6). As gorduras intrapancreáticas e peripancreáticas ricas em triglicerídeos são hidrolisadas pela lipase (7). Esta reação libera ácidos graxos livres tóxicos que podem causar mais lesões nas células acinares e falência de órgãos. Adaptado de Lee PJ and Papachristou⁽³⁾.

5. Necrose pancreática

A necrose pancreática possui papel central na pancreatite aguda severa. Ela potencializa os efeitos sistêmicos proporcionalmente ao seu volume e leva a complicações locais que podem tornar necessárias as intervenções invasivas como: necrose emparedada, necrose infectada, pseudocistos e síndrome de desconexão.

Toda pancreatite gera algum grau de necrose. Na grande maioria das vezes ocorre necrose gordurosa microscópica limitada, interlobular e intersticial, não identificada radiologicamente e associada ao quadro classificado como “pancreatite edematosa ou intersticial”. Em alguns pacientes a quantidade de necrose toma proporções macroscópicas, sendo associada a áreas desvascularizadas na projeção do parênquima pancreático ou no entorno deste. A tomografia computadorizada (TC) com contraste frequentemente não identifica de forma adequada áreas de necrose nas primeiras 72 horas de evolução de uma

pancreatite severa (Figura 5), e devido a essa baixa sensibilidade este exame só é indicado precocemente quando é necessário o diagnóstico diferencial com outras causas de abdome agudo.⁽⁹⁾ Após uma semana, em geral, é possível identificar adequadamente a necrose pancreática e peripancreática na TC com contraste (Figura 5), as quais se apresentam como coleções com variadas dimensões. Coleções com até 4,0cm têm tendência a serem reabsorvidas; coleções maiores tendem a se organizar após quatro semanas com a formação de uma cápsula fibrosa no entorno. A presença da cápsula e a localização intrapancreática da coleção caracterizam a chamada “necrose emparedada”⁽⁹⁾ (Figura 6). Este processo pode ocorrer também em topografia peripancreática e, frequentemente, inclui, em pacientes mais graves, áreas intra e peripancreáticas. Em casos mais leves do ponto de vista local, uma coleção fluida aguda precoce e sem necrose pode surgir e se organizar com

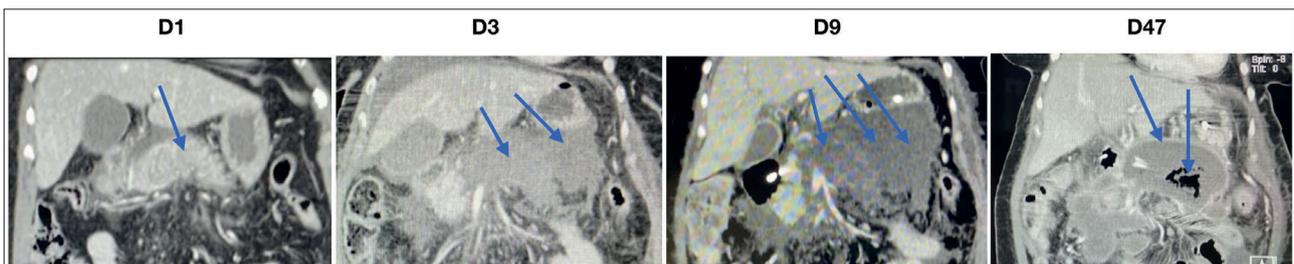


Figura 5

Paciente com pancreatite necrotizante severa, evoluiu com insuficiência multiorgânica e choque no terceiro dia após o início do quadro. Nas setas azuis as tomografias seriadas evidenciam: corpo pancreático captando contraste no D1, extensa necrose que poupa apenas a cabeça do pâncreas no D3, aumento da área de coleção no D9 e necrose emparedada com gás no interior no D47.

uma pseudocápsula após quatro semanas, formando um pseudocisto. Diferentemente da necrose emparedada, o pseudocisto caracteriza-se por não possuir necrose em seu interior. Na sessão “Classificação” logo adiante, as diferentes coleções serão

exemplificadas. Importante ressaltar que, com diagnóstico precoce e tratamento adequado, pacientes com necrose pancreática importante podem apresentar absorção completa da mesma, sem necessidade de qualquer abordagem invasiva (Figura 7).

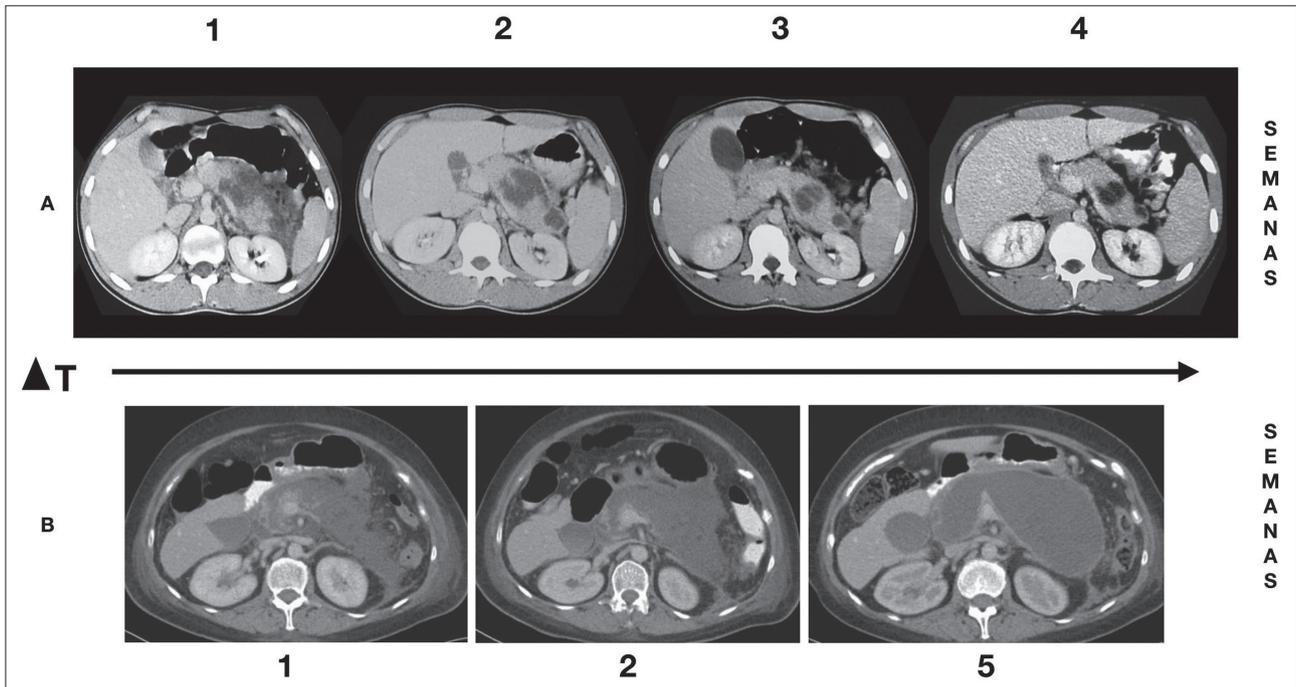


Figura 6

Evolução da necrose pancreática. Acima, no grupo A, evolução em 4 semanas com tendência à reabsorção e compartimentalização da necrose ao nível do parênquima pancreático. Abaixo, no grupo B, adaptado de Bollen⁽¹⁹⁾, evolução em 1, 2 e 5 semanas com compartimentalização sem absorção (necrose emparedada).

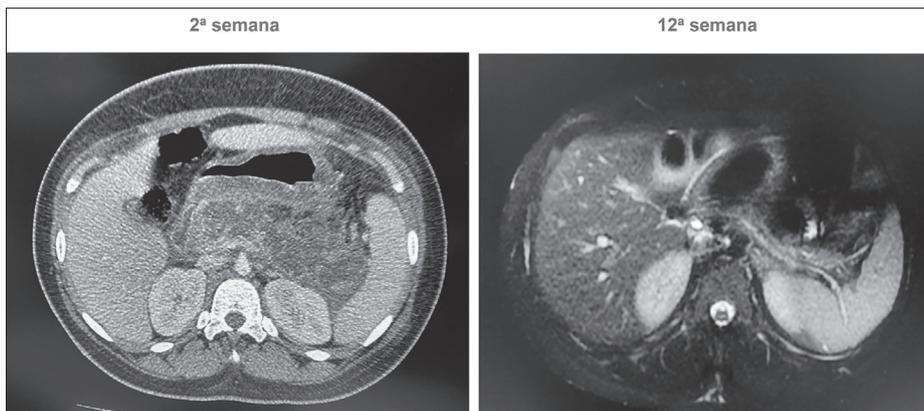


Figura 7

Paciente feminina, 14 anos, pancreatite biliar, necrose estéril, nutrição enteral por 4 semanas, colecistectomia na 5ª semana, evolução com reabsorção da necrose.

6. Insuficiência orgânica

Em torno de 20% dos portadores de pancreatite aguda vão apresentar as formas moderadamente severa e severa. A insuficiência orgânica ocorre de forma transitória resolvendo-se em até 48 horas na pancreatite moderadamente severa, e por mais de 48 horas na forma severa. A insuficiência respiratória é definida como pressão arterial de oxigênio/oxigênio inspirado fracionado ≥ 300 ; a insuficiência circulatória, como pressão arterial sistólica < 90 mmHg e não responsiva a fluidos; e a insuficiência renal como a concentração plasmática de creatinina ≥ 170 $\mu\text{mol/L}$. Todos estes quadros podem ser consequência da lesão endotelial difusa induzida pelo processo inflamatório sistêmico.

Insuficiência hepática, coma, insuficiência adrenal e coagulação intravascular disseminada são quadros possíveis nos pacientes graves como resultado exclusivo do processo inflamatório, sem que haja concomitância de infecção. A sepse é incomum na primeira semana e os antibióticos têm sido evitados nessa fase por sua ineficácia e para evitar o desenvolvimento de infecção sequencial por bactérias multirresistentes e fungos.

O choque pode ser resultado de hemorragia retroperitoneal ou, mais frequentemente, de sequestro líquido para o terceiro espaço, alterações microcirculatórias e inibição da função cardíaca. Na tentativa de corrigir o choque, a hiperidratação venosa pode causar, em sequência, importante

sequestro líquido a nível abdominal com consequente hipertensão abdominal e síndrome compartimental abdominal. A síndrome compartimental abdominal é definida pela presença de pressão intra-abdominal acima de 20 mmHg associada ao surgimento de nova insuficiência orgânica. Insuficiência circulatória, renal, respiratória e incapacidade de nutrição enteral são consequências do aumento progressivo da pressão abdominal.^(10,11)

7. Infecção da necrose pancreática

A necrose pancreática e peripancreática que acompanha os quadros severos de pancreatite pode se resolver sem necessidade de qualquer intervenção invasiva. Porém, quanto maior a quantidade de necrose, maior a possibilidade de ocorrer infecção da mesma. A gravidade da infecção será também proporcional à quantidade de necrose. A mortalidade será maior nos pacientes que apresentarem infecção mais precoce da necrose, quando comparados a pacientes com infecção tardia. Considera-se infecção tardia da necrose aquela que ocorre após quatro semanas de evolução do quadro, quando já existe processo organizado e a necrose é definida como “emparedada”. Germes Gram-negativos são os mais frequentemente encontrados seguidos pelos anaeróbicos e por fungos.

O principal mecanismo de contaminação e consequente infecção da necrose pancreática é a translocação bacteriana. A translocação será resultado da disbiose associada

a quebra da barreira intestinal onde o trofismo das vilosidades intestinais tem papel fundamental. Proteger a flora e o trofismo da mucosa são objetivos permanentes para evitar ou atrasar o desenvolvimento de infecção da necrose pancreática e proteger o paciente da sepse.⁽¹²⁾ Para tal é fundamental a caracterização precoce de gravidade da pancreatite e início de medidas corretivas, as quais irão permitir que o paciente receba nutrição enteral que, por sua vez, irá proteger a flora e o trofismo da mucosa intestinal.

A necrose peripancreática infectada é considerada menos grave que a necrose pancreática infectada e associada a menor mortalidade.⁽¹³⁾

O diagnóstico pode ser feito pela junção de evidências clínicas, laboratoriais e radiológicas. Sinais clínicos de infecção ou sepse como febre, taquicardia e hipotensão podem surgir, somados à leucocitose, desvio de células brancas para a esquerda, aumento de proteína C reativa, aumento de procalcitonina e, na tomografia computadorizada do abdome, presença de gás na projeção das coleções necróticas (Figura 8). Em situações onde existe dúvida se uma ocasional piora clínica possa ser secundária à necrose infectada e não haja gás visível na projeção das coleções necróticas pode ser feita punção da coleção guiada por tomografia com análise bacteriológica da secreção e drenagem percutânea da mesma se houver infecção (Figura 9).

A descontinuidade do ducto pancreático principal com rotura parcial ou completa

associada à necrose predispõe à infecção devido ao fato de haver fístula pancreática alimentando as coleções necróticas. A rotura completa do ducto pancreático com perda do eixo do mesmo e formação de coleção secundária à fístula da extremidade distal que não se comunica com a extremidade proximal do ducto, configura a “síndrome de desconexão”.⁽¹⁴⁾ Nesses casos a infecção da necrose tende a persistir devido à formação de sucessivas coleções em áreas sem contato com a extremidade proximal do ducto pancreático rompido. A conjunção de estratégias terapêuticas de drenagem pelas vias percutânea, transgástrica endoscópica, transpapilar e cirúrgica, além de casos em que existe necessidade de ressecção do parênquima distal desconectado, poderá sanear, caso a caso, as múltiplas e complexas coleções associadas com a síndrome de desconexão pancreática.⁽¹⁴⁾

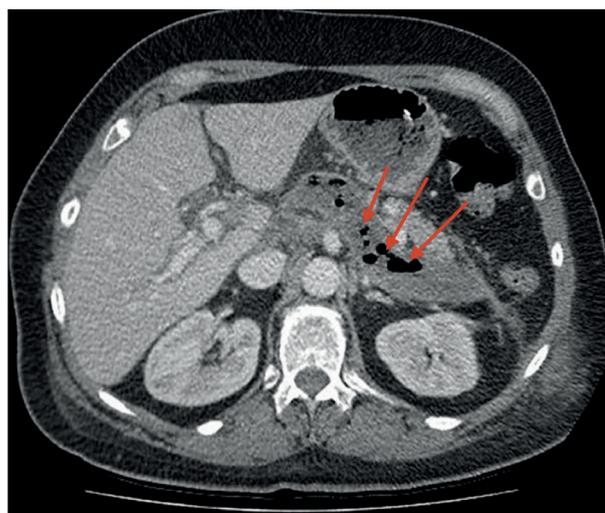


Figura 8

Presença de gás na topografia da necrose pancreática indicativa de infecção (seta vermelha).

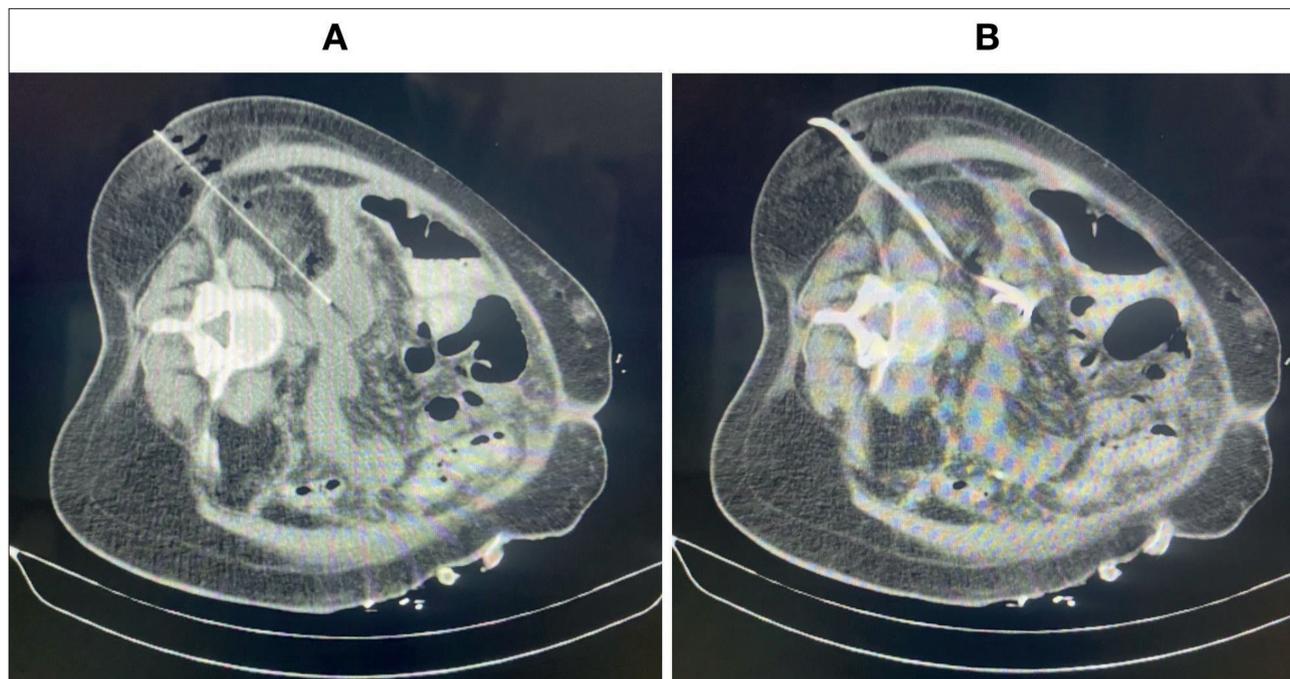


Figura 9

Necrose infectada secundária à pancreatite aguda. Paciente no 43º dia de evolução com coleção retroperitoneal de difícil acesso. Realizada punção (A) que confirmou a infecção, sendo então colocado cateter para drenagem percutânea (B).

CLASSIFICAÇÃO

A multiplicidade de situações associadas com a pancreatite aguda gerou ao longo dos anos uma terminologia múltipla e por vezes confusa em que situações semelhantes foram descritas na literatura através de termos técnicos diferentes. A Classificação de Atlanta de 2002, atualizada em 2012, corrigiu estas distorções,⁽¹⁵⁾ tornando-se o padrão para definições e termos técnicos utilizados por especialistas de diferentes áreas. Radiologistas, cirurgiões, intensivistas e gastroenterologistas passaram a utilizar termos semelhantes com crescente facilidade para comparação de casuísticas e avaliação do benefício de diferentes terapêuticas.⁽¹⁶⁾

Caracteriza-se a Classificação de Atlanta pela integração de conceitos relativos à fisiopatologia e à história natural traduzidos pela definição quanto à apresentação clínica, às fases evolutivas, às alterações estruturais e às complicações locais.

1. Apresentação clínica

Existem três apresentações distintas na pancreatite aguda:

- Pancreatite aguda **leve** - ausência de falência de órgãos; ausência de complicações locais ou sistêmicas
- Pancreatite aguda **moderadamente severa** - presença de falência orgânica

que se resolve dentro de 48 horas ou presença de complicações locais (necrose estéril ou infectada) sem falência orgânica persistente

- Pancreatite aguda **severa** - insuficiência orgânica persistente (> 48 horas): órgão único ou múltiplos órgãos

2. Fases evolutivas

Existem duas fases evolutivas reconhecidas na pancreatite aguda:

- Fase precoce - predomina na primeira semana de doença. Caracterizada por alterações funcionais sem relevância de possíveis alterações morfológicas. Pode ocorrer hipotensão, choque, distúrbios de coagulação e insuficiência multiorgânica, em geral sem concomitância de infecção, apenas por intensa e inadequada liberação de fatores inflamatórios na microcirculação. A Classificação de Atlanta revisada preconiza que seja utilizado o sistema de pontuação modificado de Marshall^(17,18) para caracterização da insuficiência orgânica centrada nos sistemas cardiovascular, respiratório e renal.
- Fase tardia - predomina após a primeira semana. Caracteriza-se por alterações morfológicas, as quais podem gerar consequências sistêmicas devido à infecção da necrose pancreática. Pode também haver persistência da falência orgânica iniciada na fase precoce. Os exames de imagem passam a ser fundamentais

para a definição de condutas, uma vez que consequências morfológicas sobre o pâncreas e o abdome como um todo poderão estar justificando a eventual piora ou ausência de melhora do paciente.

3. Alterações estruturais

- Pancreatite intersticial edematosa:⁽¹⁵⁾ caracterizada por inflamação difusa do pâncreas. A tomografia revela aumento do volume do órgão com realce homogêneo do parênquima, algumas vezes com acometimento da gordura peripancreática. Geralmente associada a quadros leves, apresenta baixa mortalidade.
- Pancreatite necrotizante:⁽¹⁵⁾ caracterizada por necrose do parênquima pancreático e dos tecidos peripancreáticos. A tomografia revela áreas hipodensas não realçadas por contraste venoso em três possibilidades: no interior do parênquima, apenas nos tecidos peripancreáticos, ou em ambos. Apresenta mortalidade e nível de gravidade associados com a quantidade e localização da necrose, sendo a localização intrapancreática a mais letal.

4. Complicações locais

São alterações intra e peripancreáticas identificadas e monitoradas por imagem, especialmente a tomografia computadorizada. São definidas pelo tempo de evolução, sendo classificadas como COMPLICAÇÕES AGUDAS quando possuem até quatro

semanas de evolução e COMPLICAÇÕES TARDIAS a partir de quatro semanas de evolução.⁽¹⁹⁾ Pelo aspecto tomográfico o termo genérico “coleções” é utilizado nas complicações agudas e estas podem se resolver ou evoluir para as ditas complicações tardias. As complicações locais se desenvolvem inicialmente sem infecção concomitante. A presença de infecção, em qualquer coleção, em qualquer fase, terá como opção preferencial o tratamento por métodos invasivos. Dependendo da fase e do tipo de complicação, a modalidade de tratamento invasivo irá variar. Dessa forma, tanto a caracterização do tipo de complicação quanto da presença ou não de infecção são fundamentais para a instituição do tratamento adequado.

4.a Complicações Agudas

Devido ao aspecto tomográfico, o termo genérico “coleções” é utilizado nas complicações agudas e estas podem se resolver ou evoluir para as ditas complicações tardias. Existem dois tipos distintos: as coleções fluidas agudas e as coleções pós-necróticas⁽¹⁹⁾ (Figura 10).

- Coleções fluidas agudas - ocorrem no entorno do parênquima pancreático, associadas com pancreatite intersticial edematosa, e não possuem conteúdo necrótico. Apresentam resolução sem complicações na maioria dos casos. Em geral, não havendo manipulação externa, irão evoluir para resolução sem infecção

ou outras complicações. Em casos raros, a persistência de uma coleção fluida aguda por mais de quatro semanas dará origem a um pseudocisto pancreático. Este último raramente se desenvolve relacionado com pancreatite aguda, sendo mais frequente na pancreatite crônica. As coleções fluidas agudas se dividem em dois tipos: estéreis e infectadas.

- Coleções pós-necróticas - ocorrem como resultado da necrose do parênquima pancreático ou da gordura peripancreática e retroperitoneal. Dividem-se em coleções pós-necróticas intrapancreáticas, peripancreáticas e mistas. Na tomografia computadorizada são identificadas devido à ausência de perfusão na projeção da área referente ao parênquima pancreático. Coleções pós-necróticas peripancreáticas podem ser difíceis de ser diferenciadas de coleções fluidas agudas, necessitando exame realizado de forma adequada para análise de nuances de densidade e heterogeneidade do conteúdo peripancreático. As coleções pós-necróticas se dividem em dois tipos: estéreis e infectadas.

4.b Complicações Tardias

São definidas a partir da evolução das complicações agudas após as mesmas atingirem quatro semanas. As “coleções fluidas agudas” evoluem com a formação de uma pseudocápsula e transformam-se em “pseudocistos”. As “coleções

pós-necróticas” evoluem com a formação de uma cápsula fibrosa e transformam-se em “necrose emparedada”, *walled-off necrosis* em inglês^(19,20) (Figura 10).

- Pseudocistos pancreáticos - são delineados por cápsula “falsa”, sem epitélio próprio, limitado pelas paredes dos órgãos que circundam a coleção fluida aguda

após quatro semanas. Seu conteúdo é predominantemente líquido e rico em amilase, podendo ser resultado de ruptura ductal pancreática. São formações raras na pancreatite aguda, sendo bem mais comuns na pancreatite crônica. Os pseudocistos se dividem em dois tipos: estéreis e infectados.^(19,20)

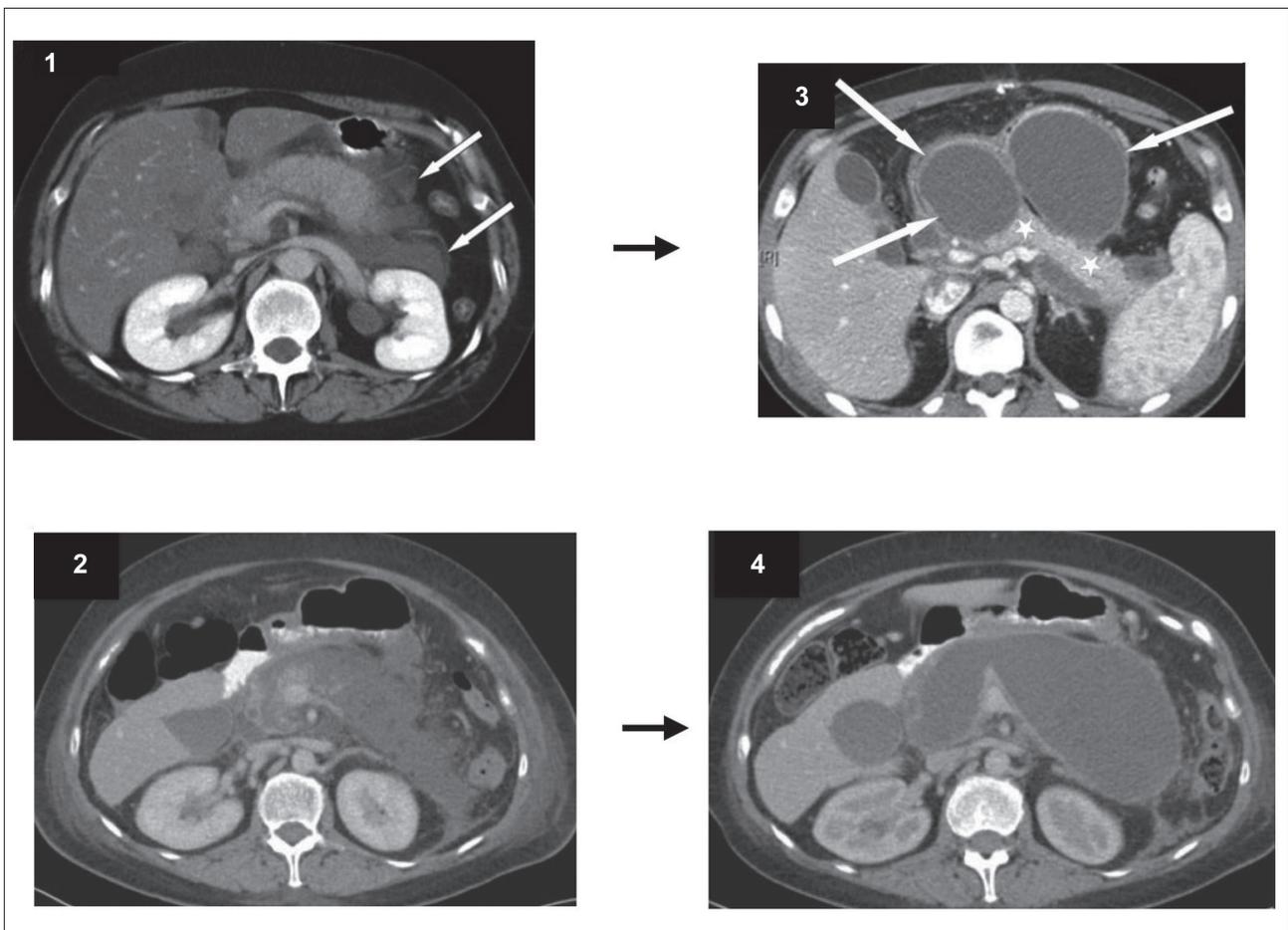


Figura 10

Evolução e terminologia das coleções na pancreatite aguda. 1. **Coleção fluida aguda**, a qual não possui necrose (até 4 semanas); 2. **Coleção pós-necrótica aguda**, pode ser intra, extrapancreática ou mista (até 4 semanas); 3. **Pseudocisto**, evolui da coleção fluida aguda que não se resolve em 4 semanas; 4. **Necrose emparedada** (*walled-off pancreatitis*), evolui da coleção pós-necrótica aguda que não se resolve em 4 semanas. Adaptado de Bollen⁽¹⁹⁾.

- Necrose emparedada - são formações oriundas de coleções pós-necróticas após quatro semanas de evolução. Apresentam cápsula fibrosa, geralmente mais espessa que aquela encontrada em pseudocistos, também sem epitélio próprio. No interior, o conteúdo pode variar quanto à presença de elementos sólidos e líquidos. Quanto mais tardia, maior a tendência de o conteúdo ser predominantemente líquido. Este, por sua vez, tanto nas áreas intra quanto peripancreáticas, é derivado de tecido necrótico. Quanto maior a área de uma necrose emparedada, menor a chance da mesma se resolver sem alguma intervenção invasiva, maior o risco de complicações, especialmente do desenvolvimento de necrose emparedada infectada. A necrose emparedada se divide em dois tipos: estéril e infectada.^(19,20)

DIAGNÓSTICO

A Classificação de Atlanta revisada de 2012 definiu parâmetros para o diagnóstico de pancreatite aguda com ênfase nos diferentes níveis de informação ou de “diagnósticos” relacionados. Além da caracterização da doença em si que utiliza elementos clínicos, radiológicos e laboratoriais, existe o “diagnóstico de severidade”, o “diagnóstico de necrose pancreática” e o “diagnóstico de necrose infectada”. Não menos importante é o processo de decisão que segue esses diagnósticos, de forma que quanto mais

severa a inflamação, mais importante será o acompanhamento seriado com critérios que possibilitem a implementação de condutas ágeis.⁽²¹⁾ Para tal existem inúmeros escores prognósticos em uso que associam achados clínicos, laboratoriais e radiológicos com pesos e pontuações distintos. Os principais são os escores de Ranson, utilizado na avaliação inicial, de Balthazar, utilizado na avaliação de coleções pancreáticas, e o de APACHE II, utilizado no seguimento de pacientes internados em centro de terapia intensiva.

Critérios mínimos para diagnóstico

A junção de informações de três critérios básicos que incluem o quadro clínico, exames laboratoriais e exames de imagem tem maior sensibilidade para o diagnóstico correto da pancreatite aguda. De forma mais simples, a partir de dois dos três critérios abaixo em dados objetivos, deve ser iniciado o tratamento adequado:

1. Dor abdominal típica de pancreatite aguda
2. Níveis séricos de amilase ou lipase 3 vezes acima do normal
3. Imagem compatível com pancreatite aguda (US, TC, ...)

Na maioria das vezes serão necessários apenas a caracterização da dor associada ao aumento de três vezes ou mais dos níveis séricos de amilase ou lipase para o diagnóstico.

Quadro clínico

O sintoma predominante é a dor abdominal de início abrupto, contínua, que aumenta de intensidade e dura mais de 24 horas. Pode se apresentar também como dor em barra (50% dos casos) e, de regra, é acompanhada de náusea e vômitos. Ao exame físico pode haver febre (76%), taquicardia (65%) e, menos frequentemente, icterícia (28%). Distensão abdominal e ruídos hidroaéreos diminuídos podem ser secundários ao quadro geral de inflamação. Os casos mais severos vêm acompanhados de taquicardia, hipotensão e taquidispneia, resultantes do processo inflamatório sistêmico. Podem ser encontrados sinais de hemorragia retroperitoneal: sinal de Grey Turner (equimose nos flancos), de Cullen (equimose periumbilical) e de Frey (equimose no ligamento inguinal).

Exames laboratoriais básicos

Os exames laboratoriais mais utilizados para o diagnóstico da pancreatite aguda são as dosagens séricas de amilase e lipase.

A amilase eleva-se 6 a 12 horas após o início da dor e tende a retornar a níveis normais em 3 a 5 dias. Aumento acima de três vezes tem sensibilidade e especificidade de 95% para o diagnóstico de pancreatite aguda.⁽²²⁾

A lipase apresenta níveis séricos aumentados após 4 a 8 horas do início do quadro, com pico em 24 horas, e tende a retornar a níveis normais em 8 a 14 dias. É um pouco

mais específica do que a amilase (96%) e ambas (amilase e lipase) são mais específicas que tomografia e ressonância para o diagnóstico de pancreatite aguda.⁽²²⁾

Outros exames não específicos e geralmente disponíveis que auxiliam no diagnóstico e definição de gravidade são:⁽²³⁾

- hemograma: a avaliação do hematócrito é relevante, sendo a sua elevação em 48 horas sinal de mau prognóstico, refletindo o sequestro de líquido para o terceiro espaço;
- ureia e creatinina: níveis anormalmente elevados nas primeiras 48 horas se associam com hipovolemia, necrose pancreática e aumento da taxa de mortalidade;
- bilirrubina, fosfatase alcalina e TGP (ALT): elevação dos seus níveis pode sugerir origem biliar. A concentração de TGP > 150 UI/L tem elevado valor preditivo positivo para o diagnóstico de pancreatite biliar;
- proteína C-reativa (PC-R): uma das proteínas da fase aguda de inflamação, produzida pelo fígado em resposta ao aumento das interleucinas 1 e 6, tem sido usada como critério de gravidade quando atinge valores de 150 mg/mL a partir de 24 horas de evolução; elevada sensibilidade (80%) para presença de necrose pancreática;
- cálcio e triglicérides: Hipertrigliceridemia é uma das etiologias associadas e a hipocalcemia é um dos critérios

indicativos de gravidade, pois é consumido na saponificação de gordura retroperitoneal;

- gasometria arterial: avalia o comprometimento pulmonar e o distúrbio metabólico.

Exames de imagens

- Radiografia simples:⁽²³⁾ afasta pneumoperitônio e, assim, várias outras causas de abdome agudo. Pode apresentar sinais inespecíficos, como: distensão de alças de delgado (alça sentinela), sinal de Gobiet (distensão de cólon transverso devido à sua infiltração) e sinal de *cut off* no cólon (distensão gasosa nos ângulos hepáticos e esplênico e ausência de gás no transverso). Um terço apresenta alterações na radiografia de tórax, como elevação de hemicúpula diafragmática, derrame pleural, atelectasias basais, infiltrado pulmonar ou SARA.
- Tomografia computadorizada (TC): deve ser solicitada após 72 horas de evolução do quadro clínico, em todos os pacientes com pancreatite aguda grave, para identificação de áreas mal-perfundidas e coleções sugestivas de necrose pancreática e peripancreática. Pode ser realizada precocemente quando existe dúvida nos demais exames e é necessário diagnóstico diferencial com outras causas de dor abdominal aguda. É desnecessária para o tratamento da PA leve. Vale ressaltar que existe a possibilidade de piora da lesão pancreática com o uso

de contraste e risco de lesão renal em paciente com pancreatite severa.

- Ressonância magnética com colangiopressonância: tem a vantagem de não empregar contraste. Parece ter melhor sensibilidade para o diagnóstico de pancreatite aguda precoce quando comparada à TC e melhor caracterização dos ductos biliares e pancreáticos e das complicações da pancreatite. No entanto, o tempo para completá-la ainda é longo e o seu custo é maior.
- Ultrassonografia e ecoendoscopia: avaliam a presença de cálculos ou microcálculos nas vias biliares; a primeira pode ser realizada precocemente, a segunda costuma ser indicada depois da fase aguda quando não existe definição do diagnóstico etiológico.
- Colangiografia endoscópica: modernamente utilizada como adjuvante para terapêutica quando existe colangite e indicação da retirada de cálculos alojados no colédoco distal.

Complicações associadas à pancreatite severa:

- Complicações pulmonares: derrame pleural, atelectasia e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).
- Insuficiência renal: o sequestro de fluidos que ocorre na fase aguda da pancreatite leva à depleção do volume intravascular, podendo cursar com insuficiência renal aguda pré-renal.

- Sistema cardiovascular: pode haver falência aguda do miocárdio e choque em decorrência do processo inflamatório.
- Metabólicas: pode ocorrer hiperglicemia resultante de falência pancreática endócrina, acidose metabólica, hipocalcemia e hipomagnesemia na fase aguda.
- Sistêmicas: coagulação intravascular disseminada, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, choque hipovolêmico, todos na fase aguda. Trombose venosa portoesplenomesentérica, em diferentes níveis, desenvolve-se em cerca de 50% dos casos de PA necrosante e é rara na ausência da necrose.
- Síndrome compartimental abdominal: pacientes com pancreatite grave têm riscos aumentados de hipertensão intra-abdominal. Os fatores de risco incluem edema tecidual por ressuscitação fluida agressiva, inflamação peripancreática, ascite e íleo paralítico. É uma complicação potencialmente fatal que resulta em isquemia de órgãos viscerais e necrose tecidual. Ocorre com pressão intra-abdominal (PIA) > 20 mmHg.
- Outras: gastrite hemorrágica e úlcera de estresse.

Escores de Gravidade e Prognóstico

Considerando a compreensão da etiologia, fisiopatologia e história natural da pancreatite, as múltiplas evoluções possíveis, a importância da Classificação de Atlanta e sua terminologia, e tendo acesso

à documentação diagnóstica com acompanhamento seriado, utilizamos critérios para avaliação e prognóstico que auxiliam os processos de decisão terapêutica.⁽²⁴⁾

- Critérios de Ranson:⁽²⁵⁾ Conjunto de 11 variáveis com peso unitário avaliadas no momento da admissão e após 48 horas de evolução em que a pontuação crescente se associa a maior gravidade e mortalidade. A presença de três ou mais parâmetros dos critérios de Ranson é indicativa de pancreatite aguda grave. A mortalidade entre os casos que apresentam menos de três critérios de Ranson é de cerca de 1%, enquanto nos casos que apresentam três ou mais, chega a cerca de 35% (Quadro 1).
- Critérios de Balthazar:⁽²⁶⁾ A partir de exames tomográficos, avaliando as alterações morfológicas, o número de coleções e a quantidade de necrose pancreática, é gerado escore com pesos distintos e crescentes, proporcionais aos achados radiológicos. A mortalidade triplica com escore acima de 6 (Quadro 2).
- Critérios de APACHE II:⁽²⁷⁾ Conjunto de 12 variáveis clínicas e laboratoriais com pesos distintos e avaliação complexa, utilizado para diversas patologias em pacientes sob cuidados intensivos, define a pancreatite como grave quando o escore é maior ou igual a 8. Boa parte da literatura utiliza o critério de pontuação maior ou igual a 10 para definir o grupo de gravidade (Figura 11).

Quadro 1

Critérios de Ranson. Três ou mais critérios presentes configuram pancreatite aguda severa.

Na admissão	Primeiras 48horas
Idade > 55 anos	Queda do hematócrito > 10%
Leucocitose > 16.000/mm ³	Aumento > 10mg/dL de ureia
Glicose > 200mg/dL	Cálcio < 8mg/dL
LDH > 350 UI/L	PaO ₂ < 60mmHg
TGO > 250 UI/L	BE - 4,0 ou mais
	Perda de > 6L de líquido

Quadro 2

Critérios de Balthazar. Descrevem o grau de inflamação e o número de coleções com o percentual de necrose pancreática. Os indicadores possuem pesos distintos e o escore final contempla, de forma crescente, três diferentes níveis de gravidade (0-3; 4-6; 7-10).

GRAU	PONTOS	
A- Pâncreas normal	0	
B- Pâncreas aumentado	1	
C - Inflamação do pâncreas ou gordura peripancreática	3	
E- Duas ou mais coleções e/ou presença de ar intraperitoneal	4	
NECROSE		
Sem necrose	0	
Necrose < 30%	2	
Necrose de 30% a 50%	4	
Necrose > 50%	6	
ÍNDICE TOTAL (alterações inflamatórias + necrose) = 0-10 pontos		
ESCORE	MORBIDADE (%)	MORTALIDADE (%)
0-3	8	3
4-6	35	6
7-10	92	17

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE APACHE II									
A	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T retal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
PAM	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
SatO ₂	> 499	350-499	200-349		< 200				
SiFiO ₂ ≥ 0,5									
SiFiO ₂ ≤ 0,5					> 70	61-70		56-60	< 56
pH art.	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Cr (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Ht (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
GB (x1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Soma de pontos (A) = 0 a 4 pontos por cada item, consoante valores.									
ESCALA DE COMA DE GLASGOW (B)					ÍNDICE DA IDADE (C)				
Avaliação da abertura ocular/ Avaliação da resposta verbal/ Avaliação da resposta motora					Idade em anos:				
					<45 anos: 0 pontos				
Soma de pontos (B)=15- Escala de coma de Glasgow atual					45-54: 2 pontos				
					55-64: 3 pontos				
					65-74: 5 pontos				
					≥75: 6 pontos				
CONDIÇÕES CRÔNICAS (D)									

Figura 11

Crterios de APACHE II Cr=creatinina; FC=frequência cardíaca; FR=frequência respiratória; GB=global de leucócitos; Ht=hematócrito; K=potássio plasmático; Na=sódio plasmático; PAM=pressão arterial média; pH art=pH arterial; SatO₂=saturação de oxigênio; T retal=temperatura retal; Adaptado de Knaus et cols⁽²⁶⁾.

Outros critérios: Existem diversas propostas de escores simplificados, relações simplifiadas de dois parâmetros e mesmo parâmetros unitários que buscam antecipar e indicar gravidade, presença de necrose, infecção da necrose e mortalidade. Entre os critérios simplificados destacam-se os de Glasgow (8 parâmetros), BISAP (5 parâmetros), PANC 3 (3 parâmetros), HAPS (3 parâmetros), JSS (3 parâmetros) e SNNAP (9 parâmetros).⁽²⁴⁾ Entre as relações simplifiadas destacam-se o quociente entre o índice de anisocitose e a dosagem sérica do cálcio total, com alta sensibilidade como preditor de severidade (>1.4) e mortalidade (>1.7),⁽²⁸⁾ a elevação da proteína C-reativa como

preditora de gravidade e de necrose pancreática, e, finalmente, a elevação da procalcitonina como preditora precoce de infecção da necrose pancreática.^(29,30)

CONCLUSÃO

Na prática clínica o diagnóstico da pancreatite aguda, na maioria das vezes, será firmado por achados clínicos associados ao aumento sérico de amilase ou lipase, a necrose pancreática será identificada adequadamente por tomografia com contraste realizada após o terceiro dia de evolução (melhor após o sétimo dia), a gravidade na admissão pelos critérios de Ranson e o acompanhamento da gravidade em unidade de terapia intensiva pelos critérios

de APACHE II.⁽³¹⁾ A disponibilidade de procalcitonina poderá auxiliar ainda no diagnóstico precoce de infecção da necrose.

Reforçando que a diminuição da mortalidade será proporcional ao diagnóstico precoce de severidade com instituição

precoce de terapêutica adequada, achados pontuais de gravidade na admissão como presença de derrame pleural, hiperglicemia precoce em paciente não previamente diabético e aumento de escórias nitrogenadas não podem jamais ser ignorados.

REFERÊNCIAS

1. Trivino T, Lopes Filho GJ, Torrez FRA. Acute pancreatitis: What has changed. *GED gastroenterol. endosc. dig* ; 21(2): 69-76, mar.-abr. 2002. | LILACS | ID: lil-316479.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol.* 2017 Mar-Apr;17(2):155-165. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28159463.
3. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2. PMID: 31138897.
4. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, Butler C, Esmailisaraaji L, Skidmore B, Moher D, Hutton B. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One.* 2020 Apr 17;15(4):e0231883. doi: 10.1371/journal.pone.0231883. PMID: 32302358; PMCID: PMC7164626.
5. Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas.* 2019 Nov/Dec;48(10):1263-1273. doi: 10.1097/MPA.0000000000001428. PMID: 31688589.
6. Lee B, Zhao Q, Habtezion A. Immunology of pancreatitis and environmental factors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Sep;33(5):383-389.
7. Wang G et al, Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009 March 28; 15(12): 1427-1430.
8. Dytz MG, Mendes de Melo J, de Castro Santos O, da Silva Santos ID, Rodacki M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Hereditary Pancreatitis Associated With the N29T Mutation of the PRSS1 Gene in a Brazilian Family: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(37):e1508. doi: 10.1097/MD.0000000000001508. PMID: 26376395; PMCID: PMC4635809.
9. Rocha APC, Schawkat K, Morteale KJ. Imaging guidelines for acute pancreatitis: when and when not to image. *Abdom Radiol (NY).* 2020 May;45(5):1338-1349. doi: 10.1007/s00261-019-02319-2. PMID: 31712865.
10. Mancilla Asencio C, Berger Fleiszig Z. Intra-Abdominal Hypertension: A Systemic Complication of Severe Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jun 10;58(6):785. doi: 10.3390/medicina58060785. PMID: 35744049; PMCID: PMC9229825.
11. Kawasaki Y, Kamidani R, Okada H, Nakashima Y, Yamaji F, Fukuta T, Yoshida T, Yoshida S, Ogura S. Midline fasciotomy for severe acute pancreatitis with abdominal compartment syndrome: Case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Jun 28;79:104081. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104081. PMID: 35860170; PMCID: PMC9289434.
12. Wang Z, Li F, Liu J, Luo Y, Guo H, Yang Q, Xu C, Ma S, Chen H. Intestinal Microbiota - An Unmissable Bridge to Severe Acute Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2022 Jun 14;13:913178. doi: 10.3389/fimmu.2022.913178. PMID: 35774796; PMCID: PMC9237221.
13. Rana SS, Bush N, Kang M, Gupta R. A New Entity of Walled off Extra Pancreatic Necrosis is Associated with Better Outcomes Following Endoscopic Transmural Drainage. *J Gastrointest Liver Dis.* 2022 Mar 19;31(1):60-66. doi: 10.15403/jgld-4045. PMID: 35306564.

14. Maatman TK, Roch AM, Lewellen KA, Heimberger MA, Ceppa EP, House MG, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Spectrum of Operative Management. *J Surg Res.* 2020 Mar;247:297-303. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.068. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685250.
15. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216.
16. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017 Nov;66(11):2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838972.
17. Carioca AL, Jozala DR, de Bem LO, Rodrigues JM. Severity assessment of acute pancreatitis: applying Marshall scoring system. *Rev Col Bras Cir.* 2015 Sep-Oct;42(5):325-7. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912015005010. PMID: 26648151.
18. Abu Omar Y, Attar BM, Agrawal R, Randhawa T, Majeed M, Wang Y, Simons-Linares CR, Wang Y. Revised Marshall Score: A New Approach to Stratifying the Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2019 Dec;64(12):3610-3615. doi: 10.1007/s10620-019-05719-y. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286346.
19. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol.* 2016 Feb;71(2):121-33. doi: 10.1016/j.crad.2015.09.013. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26602933.
20. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia (Engl Ed).* 2019 Nov-Dec;61(6):453-466. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2019.04.001. Epub 2019 May 29. PMID: 31153603.
21. Galvão-Alves J. Pancreatite aguda: terapêutica clínica / Acute pancreatitis: clinical therapeutic. *J. bras. med ;* 101(5): 33-40, set.-out. 2013. | LILACS | ID: lil-706144
22. Quinlan JD. Acute pancreatitis. *Am Fam Physician.* 2014 Nov 1;90(9):632-9. PMID: 25368923.
23. Eulálio JMR, Abreu RAS. Cirurgia do Pâncreas; in Manual do Residente do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Roberto Saad Junior e Luís Carlos Von Bahten; Editora dos Editores. 2021, cap 39: 435-454. ISBN 978-65-86098-94-5.
24. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's the Score? *J Emerg Med.* 2015 Jun;48(6):762-70. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25843921.
25. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S. Ranson Criteria. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29493970.
26. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990 Feb;174(2):331-6. doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641. PMID: 2296641.
27. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.
28. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Gomes D, Almeida N, Tomé L. Red cell distribution width and red cell distribution width to total serum calcium ratio as major predictors of severity and mortality in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jul 5;18(1):108.
29. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark.* 2015;2015:519534.
30. He WH, Zhu Y, Zhu Y, Jin Q, Xu HR, Xion ZJ, Yu M, Xia L, Liu P, Lu NH. Comparison of multifactor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;32(11):1895-1901. doi: 10.1111/jgh.13803. PMID: 28419583.
31. Kiat TTJ, Gunasekaran SK, Junnarkar SP, Low JK, Woon W, Shelat VG. Are traditional scoring systems for severity stratification of acute pancreatitis sufficient? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018 May;22(2):105-115.