



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Luís Pedro Carvalho Gomes

Pancreatite aguda – Critérios de prognóstico

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Luís Pedro Carvalho Gomes  
Pancreatite aguda – Critérios de prognóstico

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia geral**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:  
Professor Doutor João Paulo Araújo Teixeira**

Abril, 2011

**FMUP**

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio  
Profissionalizante"**

Eu, Luís Pedro Carvalho Gomes, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801247, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2011

Assinatura: Luís Pedro Carvalho Gomes

**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**  
**2010/2011**

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio  
Profissionalizante"**

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

**Nome:** Luís Pedro Carvalho Gomes

**Endereço electrónico:** med05247@med.up.pt      **Telefone ou Telemóvel:** 914819355

**Número do Bilhete de Identidade:** 13201551

**Título da Monografia:** Pancreatite aguda – Critérios de prognóstico

**Orientador:** Professor Doutor João Paulo Araújo Teixeira

**Ano de conclusão:** 2011

**Designação da área do projecto:** Cirurgia geral

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2011

Assinatura: Luís Pedro Carvalho Gomes

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Doutor João Paulo Araújo Teixeira, meu Orientador, e Dr. Humberto Cristino, meu co-orientador, pelo seu empenho, disponibilidade e espírito crítico ao longo de todo o processo de elaboração do presente trabalho.

Aos meus Pais e irmã pelo apoio e incentivo incondicional ao longo de todo o percurso da minha vida.

Por último, mas não menos importante, agradeço a todos os meus Amigos que estiveram sempre presentes e que me permitiram ultrapassar todos os obstáculos, com um especial obrigado à minha namorada e companheira de todas as horas.

**Pancreatite aguda – Critérios de prognóstico****Acute pancreatitis – Prognostic factors**

Luis Gomes\*, João Araújo Teixeira†

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Hospital de São João. Porto

\*Aluno do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

†Assistente hospitalar graduado do Hospital de São João, Porto; Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Correspondência:**

Luís Pedro Carvalho Gomes

Rua das Regadinhas N°49

4710-195 Lomar – Braga

Contacto telefónico: 914819355

Correio electrónico: m05247@med.up.pt

Professor Doutor João Paulo Araújo Teixeira

Departamento de Cirurgia Geral

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Hernani Monteiro

4200-319 Porto

Correio electrónico: jpat@netcabo.pt

**Contagem de Palavras:**

Resumo – 204 palavras

Abstract – 197 palavras

Texto Principal – 5000 palavras

## Resumo

A pancreatite aguda é actualmente definida, de acordo com o Simpósio Internacional de Atlanta em 1992, como sendo um processo inflamatório agudo do pâncreas, com envolvimento variável de tecidos loco-regionais ou sistemas de órgãos à distância, caracterizando-se clinicamente por dor abdominal e elevação dos níveis das enzimas pancreáticas no sangue e/ou na urina.

A lesão pancreática é leve (intersticial) em 80-90% dos casos, sem complicações e com recuperação funcional total do órgão. Os restantes desenvolvem uma forma de pancreatite aguda grave (necrótica) com complicações locais como necrose das células acinares, abscesso e lesão de órgãos à distância, necessitando de cuidados intensivos e internamento hospitalar prolongado.

Com uma evolução variável e um potencial evolutivo capaz de gerar complicações locais e sistémicas, a pancreatite aguda constitui um desafio na tentativa de encontrar marcadores capazes de estratificar objectivamente estes casos de acordo com a sua gravidade, com o objectivo de proporcionar o melhor tratamento a cada caso.

Nesta revisão são abordados alguns marcadores e scores de prognóstico com eficácia no diagnóstico da pancreatite aguda grave, alguns dos quais são objectivamente usados na prática clínica, sendo que outros apesar de terem eficácia conhecida estão ainda em fase de integração na prática clínica ou mesmo em fase de investigação.

**Palavras-Chave:** Prognóstico; Pancreatite; inflamação; mortalidade.

**Abstract**

Acute pancreatitis is currently defined, according to the International Symposium in Atlanta in 1992- International Atlanta Symposium (1992)- as a pancreas acute inflammation with variable involvement of loco-regional tissues or remote organic systems and is clinically characterized by abdominal pain and increased levels of pancreatic enzymes in blood and / or urine. Pancreatic injury is mild (interstitial) in 80-90% of cases, without complications and with total functional recovery of the organ. The rest develop a form of severe acute pancreatitis (necrotic) with local complications such as necrosis of acinar cells, abscesses and damage to remote organs, requiring intensive care and prolonged hospitalization.

With a variable course and a potential evolution able to generate local and systemic complications, acute pancreatitis is a challenge in trying to find markers that could objectively stratify these cases according to their severity, with the aim of providing the best treatment for each case. In this paper are reviewed some markers and prognostic scores with efficacy in the diagnosis of severe acute pancreatitis, some of which are objectively used in clinical practice, and others despite having known efficacy are still in a process of integration into clinical practice or even on stage research.

**Key-words:** Prognosis; Pancreatitis; inflammation; mortality.



## ÍNDICE

Introdução .....	6
Métodos .....	9
Pancreatite Aguda Grave – Definição .....	10
Critérios de prognóstico	
• Avaliação clínica .....	11
• Idade avançada .....	11
• Obesidade .....	12
• Hematócrito/ BUN/ Creatinina .....	13
• Falência de órgãos .....	14
• Procalcitonina .....	14
• PCR .....	15
• IL-8, IL-6, IL-10 .....	16
• Tripsina/Peptídeo activador do tripsinogénio .....	17
• Presença de derrame pleural .....	18
• TC/Índice de Gravidade do estadiamento por TC .....	18
• Critérios de Ranson .....	20
• Critérios APACHE-II .....	20
• Critérios de Glasgow/ Imrie .....	21
Conclusão .....	22
Bibliografia e referências .....	24
Anexo 1 .....	28
Anexo 2 .....	32

## **Introdução**

A pancreatite aguda (PA) é actualmente definida, de acordo com o Simpósio Internacional de Atlanta em 1992, como sendo um processo inflamatório agudo do pâncreas, com envolvimento variável de tecidos loco-regionais ou sistemas de órgãos à distância, caracterizando-se clinicamente por dor abdominal e elevação dos níveis das enzimas pancreáticas no sangue e/ou na urina (1).

A lesão pancreática é leve/moderada (intersticial) em 80-90% dos casos, sem complicações e com recuperação da função total do órgão. Os restantes desenvolvem uma forma de pancreatite aguda grave (necrótica) com complicações locais como necrose das células acinares, abscesso e lesão de órgãos à distância, necessitando de cuidados intensivos e internamento hospitalar prolongado (2).

A avaliação precoce da gravidade é fulcral para os médicos no tratamento destes doentes, com o objectivo de otimizar a terapêutica e prever o prognóstico, bem como prevenir falência orgânica e complicações locais (3) (2).

Apesar da taxa de mortalidade entre os pacientes com PA permanecer inalterada nos últimos anos, a incidência global de PA tem vindo a aumentar (4). Diversas taxas de mortalidade têm sido descritas, variando com o estágio e a gravidade da doença. Enquanto a forma intersticial não causa a morte, a taxa de mortalidade nos casos de necrose pancreática e necrose pancreática infectada é de 10% e 25%, respectivamente (5).

Os cálculos biliares e o consumo excessivo de álcool são as causas mais comuns de PA nos EUA. Os cálculos biliares são responsáveis por 45% dos casos e a patogênese está relacionada com a obstrução transitória do orifício do ducto pancreático ao fluxo de secreção pancreática.

O consumo excessivo de álcool é responsável por aproximadamente 35% dos casos, sendo no entanto a patogênese menos clara. Existem muitas outras causas menos comuns, incluindo toxinas, drogas, infecções, trauma, lesões vasculares, anormalidades anatómicas e distúrbios metabólicos (6).

Embora seja uma questão ainda controversa, a maioria dos autores acredita que a pancreatite é causada por uma desregulação na activação da tripsina nas células acinares do pâncreas. Esta activação desregulada da tripsina no interior das células pancreáticas leva a auto-digestão celular acompanhada de inflamação local. Este processo ocorre quando os mecanismos intracelulares de protecção concebidos para impedir a activação do tripsinogénio e reduzir a actividade da tripsina estão diminuídos ou oprimidos. Após a activação do tripsinogénio em tripsina activada nas células acinares, numerosas enzimas como a elastase e a fosfolípase A2, bem como o complemento são activadas (2). Além disso, a inflamação é iniciada com a produção local de mediadores, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucinas 1 e 8, macrófagos e linfócitos. À parte destes eventos, a activação das células endoteliais permite a migração transendotelial dos leucócitos que libertam outros mediadores inflamatórios (7).

Assim, independentemente do processo desencadeante, a gravidade da doença pancreática está relacionada com a lesão das células acinares e com a activação de células inflamatórias e endoteliais (2).

A apresentação mais comum consiste no início súbito de dor abdominal epigástrica frequentemente acompanhada por náuseas e vômitos, sendo a dor geralmente aliviada com a flexão do tronco na posição sentada. Os doentes encontram-se normalmente agitados, ao exame físico os achados são variados podendo incluir febre, taquicardia, hipotensão, distensão abdominal, stress respiratório, defesa (5) e manchas equimóticas no flanco (sinal de Grey-Turner) ou na região periumbilical (sinal de Cullen) que reflectem hemorragia intra-abdominal, sendo muito específicos e estão associados a uma mortalidade de 37%. No entanto, estes sinais estão raramente presentes (3) (8).

Juntamente com os sintomas característicos, o diagnóstico de PA é muitas vezes baseado em níveis séricos elevados das enzimas pancreáticas, com valores pelo menos três vezes acima do normal.

Amilase e lipase são os marcadores serológicos mais frequentemente utilizado, apesar da elevação dos níveis destas enzimas não ser patognomônico da doença.

Apesar de não haver um gold-standard para o diagnóstico de PA, utilizando a lipase sérica (>250 IU/L) em conjunto com a amilase (>160 IU/L) a sensibilidade do diagnóstico é de 94%.

Na maioria dos casos, a infecção, incluindo bacteremia, fungemia e abscesso pancreático continua a ser a principal causa de morte, representando até 80% dos casos fatais (6).

Assim, o presente trabalho, tem como principal objectivo a revisão e avaliação de um assunto que pela sua complexidade ainda não é totalmente claro e consensual, constituindo o prognóstico dos casos de PA um desafio diário para os clínicos.

Ao longo desta revisão são explorados alguns factores e scores de prognóstico com poder preditivo quanto ao prognóstico nos casos graves de pancreatite, bem como outros que estão ainda em fase de desenvolvimento e outros, que apesar de já não serem utilizados, pela sua importância histórica são referenciados.

## MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa online na base de dados PubMed utilizando os termos MeSH "prognosis" AND "pancreatitis" AND "inflammation" AND "mortality". Foram analisados títulos e/ou *abstracts* de artigos limitados ao período de Janeiro de 1997 a Abril de 2011 e às línguas Inglesa, Portuguesa e Chinesa. Para a escolha das referências para este trabalho foi dada prioridade aos estudos mais relevantes, recentes e provenientes de fontes com grande índice de impacto.

Posteriormente, foram também incluídos alguns artigos referenciados nos artigos da primeira pesquisa e de relevo sobre o tema.

## **Pancreatite aguda grave**

A pancreatite aguda grave (SAP) pode representar uma situação de emergência em cirurgia abdominal, com taxas de mortalidade de 10-30% e risco de complicações locais e sistêmicas. A mortalidade tem dois picos, numa fase precoce durante a primeira semana, sendo causada por síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS), e numa fase mais tardia resultando fundamentalmente de infecção secundária à necrose pancreática e subsequentes complicações sépticas após 1-3 semanas. Apesar dos avanços no tratamento, a mortalidade relacionada com os casos de SAP apresenta uma diminuição quase imperceptível nas últimas décadas (9).

Após estabelecido o diagnóstico torna-se fundamental distinguir os casos graves, tentando dessa forma melhorar o prognóstico através de um acompanhamento intensivo e um tratamento apropriado.

Em 1992, num simpósio internacional, Simpósio Internacional de Atlanta (quadro I), foi proposto um sistema de classificação para definir pancreatite grave com base em critérios clínicos, patológicos e radiológicos (1).

Desde a sua criação, os critérios de Atlanta têm sido considerados o “gold-standard” para avaliação da gravidade da PA. No entanto, ao longo dos anos os critérios originais de Atlanta foram postos em causa a diversos níveis, contudo ainda hoje continuam a ser usados na prática clínica (4).

De acordo com o sistema de classificação de Atlanta a definição de pancreatite grave é feita com base em manifestações clínicas, presença de 3 ou mais critérios no score de Ranson, ou 8 ou mais pontos na escala de APACHE-II, bem como falência orgânica ou complicações locais como necrose, abscesso ou pseudocistos (1).

## **Avaliação clínica**

A avaliação clínica na admissão tem grande especificidade no prognóstico de severidade da PA, no entanto há um grande número de casos graves que não são identificados, sendo então pouco sensível. Ao longo dos anos foram feitos múltiplos esforços para conseguir encontrar um sistema simples ou um marcador bioquímico capaz de seleccionar os casos graves na admissão, sendo neste momento mais fiável uma abordagem combinada com achados clínicos e laboratoriais para predição de gravidade (10).

A dor abdominal é o principal sintoma, frequentemente acompanhada de náuseas e vômitos. Uma grande variedade de outros sintomas pode estar presentes, como defesa abdominal, distensão, taquicardia, hipotensão, stress respiratório e massa abdominal palpável. No entanto, todos estes sintomas e sinais são bastante inespecíficos, podendo estar presentes numa grande variedade de patologias, comprometendo assim o seu valor prognóstico. A presença de equimose na região periumbilical e/ou flancos, conhecidos respectivamente como sinal de Cullen e sinal de Grey-Turner são mais específicos de severidade, no entanto raramente estão presentes (1-3% dos casos após 48h) (11), e quando estão, surgem numa fase tardia da doença (3).

Por tudo isto, os sinais clínicos do doente não têm grande importância no prognóstico de gravidade (12).

## **Idade avançada**

A idade avançada está associada ao aumento de comorbilidades, o que implica que a idade avançada seja uma variável importante no prognóstico da PA, influenciando negativamente o prognóstico da doença, não estando contudo o seu efeito totalmente esclarecido.

Gardner e seus colaboradores analisaram o papel da idade dividindo os doentes em dois grupos: doentes com idades superiores a 70 anos e no outro com idades inferiores a 70 anos, a mortalidade no primeiro grupo foi de 21%, enquanto no grupo mais jovem foi de apenas 7%.

Este e outros estudos, apontam a idade, como sendo um factor importante de prognóstico nos doentes com PA (13).

### **Obesidade**

Vários estudos demonstraram que a obesidade aumenta a gravidade da PA por favorecer o aparecimento de complicações locais no próprio pâncreas e em órgãos à distância, estando ainda associada a aumento da mortalidade (14). A obesidade aumenta a incidência de choque precoce, insuficiência renal e pulmonar, bem como o tempo de internamento hospitalar (15).

O mecanismo pelo qual a obesidade aumenta a gravidade nestes casos é desconhecido, sendo entretanto adiantadas várias hipóteses, destacando-se que os doentes obesos têm uma resposta inflamatória intra-pancreática aumentada pois a obesidade proporciona um estado inflamatório crónico (14).

Um índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> é um factor preditivo confiável de severidade (5), desta forma e em resposta a esta conclusão, Toh e col, desenvolveram o sistema de classificação APACHE-O onde é acrescentado 1 ponto em doentes com IMC entre 25 e 30 e acrescentados 2 pontos em doentes com IMC superior a 30 (12).

Por este motivo, e pelo seu fácil acesso e determinação, o cálculo do IMC deve fazer parte da avaliação clínica e física de todos os doentes que se apresentam com PA, sendo ainda importante referir que a obesidade metabólica ou andróide estará mais fortemente relacionada com a SAP (16).



## Hematócrito/BUN/Creatinina

Uma das complicações da SAP é a presença de necrose pancreática, condição essa que está associada a uma diminuição franca do fluxo sanguíneo pancreático, resultando em isquemia segmentar e enfarte (17), esta conclusão fez despertar o interesse do hematócrito nestes casos, sendo o valor do hematócrito sugerido como um factor preditor precoce o risco de desenvolver necrose pancreática ou falência orgânica durante o internamento (18).

Apesar de alguma controvérsia, foi demonstrado que um valor de hematócrito superior a 44% na admissão e a sua não diminuição após 24 horas, representa factor preditivo com grande significado para o desenvolvimento de necrose pancreática, mas não para falência orgânica. A sensibilidade do hematócrito como um marcador da pancreatite aguda necrótica é de 72% no momento da admissão e 94% após 24 horas, com uma especificidade de 83 e 69%, respectivamente (19).

Tal como o valor de hematócrito, o BUN (blood urea nitrogen) é um simples e reprodutível marcador de hemoconcentração (20), reflectindo estados de hipovolémia (17).

A importância do BUN foi demonstrada num grande estudo recente, um coorte multicêntrico de base hospitalar, no qual o BUN à admissão mostrou valor como factor preditor independente de mortalidade. Em concordância com este estudo, um outro estudo feito na Alemanha mostrou que um valor alto de BUN (cutoff de 33 mg/dL) estava associado a um prolongamento do tempo de internamento na UCI (20).

A identificação de testes laboratoriais simples capazes de detectar indivíduos em risco de necrose pancreática pode ser útil na escolha do tratamento e acompanhamento dos casos de SAP e assim melhorar o prognóstico. Desta forma surge um outro marcador importante de hipovolémia e lesão orgânica, creatinina plasmática. Este marcador pode ter importantes implicações clínicas e carece de mais investigação, tendo sido já demonstrado em alguns estudos que um valor de creatinina sérica

superior a 1,8 mg/dL nas primeiras 48h está fortemente relacionado com o desenvolvimento de necrose pancreática, com VPP de 93%, sensibilidade 41,2%, especificidade de 98,9% e VPN de 82,1% (17).

### **Falência de órgãos**

Nos últimos anos, a falência multi-orgânica tem sido reconhecida como um dos principais determinantes da mortalidade na PA.

No entanto, não existe uma definição uniforme e consensual de falência multi-orgânica. Um processo dinâmico estando na base da disfunção orgânica é cada vez mais reconhecido, e vários autores fazem a distinção entre uma falha orgânica transitória e os casos em que essa disfunção é persistente (1).

O processo dinâmico de falência orgânica que surge na primeira semana num quadro de PA tem valor prognóstico importante.

Doentes com falência orgânica que se resolve nas primeiras 48 horas têm um risco muito baixo de complicações locais e de morte. Em contraste, nos casos com falência orgânica (como definido nos critérios de Atlanta), que persiste por três ou mais dias, têm um risco de morte superior a 33%.

Complicações locais surgem na maioria dos pacientes com falência orgânica persistente. Em contrapartida, complicações locais sintomáticas surgem em apenas 25% dos casos com falência orgânica transitória, e esses pacientes raramente morrem (21).

### **Procalcitonina**

Recentemente, a procalcitonina (PCT), um precursor de calcitonina de semi-vida longa na circulação sistêmica, foi encontrada em concentrações elevadas em doentes com infecções bacterianas ou fúngicas e sepsis. A PCT geralmente não é detectável,

sendo-o em valores moderadamente elevados em doenças inflamatórias não-sépticas, vários tipos de câncer metastático e infecções secundárias.

De acordo com estas investigações surgiu a hipótese de que a PCT poderia ser útil na distinção entre necrose infectada e necrose estéril no pâncreas.

Concentrações de PCT foram significativamente mais elevadas nos pacientes com necrose infectada e atingiu valores medianos significativamente mais elevados quando comparados com os casos de necrose estéril. O grau de elevação da PCT reflecte a severidade da infecção sistémica.

Em conclusão, o PCT é um novo parâmetro com potencial para identificar pacientes em risco de desenvolver complicações infecciosas na SAP (22).

## **PCR**

A proteína C reactiva (CRP), sintetizada pelos hepatócitos, é um marcador inflamatório inespecífico rotineiramente utilizado na avaliação da severidade da PA. A sua síntese é induzida pelas interleucinas 1 e 6, apresentando um pico sérico tardio (72h após o início da dor) (23).

A PCR é provavelmente o marcador não-específico mais amplamente utilizado para doenças inflamatórias (12), considerado o marcador sérico não-específico “gold-standard” no prognóstico nos casos de SAP. Embora a concentração sérica máxima seja alcançada após 72h, é capaz de diferenciar os casos graves dos casos leves de PA nas primeiras 24h (5).

Valores de PCR superiores a 150 mg/dL nas primeiras 48 horas prevêm a presença de pancreatite aguda necrosante com uma sensibilidade e especificidade superior a 80%, sendo no entanto menos útil na indicação de necrose pancreática infectada (12).

De acordo com estudos anteriores, valor sérico elevado de PCR constitui um factor preditivo importante de pior prognóstico (24).

Pelo seu elevado valor prognóstico, bem como fácil e barato acesso na prática clínica, é considerado o parâmetro de referência entre os indicadores individuais de necrose pancreática (12).

### **IL-8/IL-6/IL-10**

A PA, sendo um processo inflamatório, resulta na activação excessiva de leucócitos e migração de neutrófilos para o pâncreas, com consequente libertação de mediadores pró-inflamatórios, incluindo interleucinas (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) e TNF- $\alpha$ .

A concentração destas citocinas parece fornecer um método preciso e objectivo para avaliar a severidade da PA, estes mediadores estão envolvidos na patogênese e progressão da infecção no pâncreas até à necrose e, consequentemente, a SIRS e falência multi-orgânica.

A IL-8 é um dos mais importantes mediadores inflamatórios na PA, revelando concentrações superiores nos casos de SAP. Na admissão, os níveis plasmáticos de IL-8 não são significativamente diferentes entre os casos de PA leve e grave.

Contudo, ao 2º dia, concentrações séricas de IL-8 superiores a 25,4 pg/mL são um factor predictor de gravidade com sensibilidade e especificidade de 88,9% e 88,2%, respectivamente. A maior sensibilidade e precisão diagnóstica da IL-8 são observadas ao 2º dia. De acordo com alguns autores a persistência de altos níveis de IL-8 durante a primeira semana de SAP pode estar relacionado com o desenvolvimento de complicações locais e sistémicas tardias ou progressão para pancreatite crónica (23).

A IL-6 é o principal mediador de proteínas de fase aguda como o fibrinogénio e a PCR e pode ser doseada no soro e na urina (10).

Foi demonstrado que, logo no momento da admissão, os valores de IL-6 mostram-se significativamente elevados nos casos de SAP em comparação com os casos leves, sendo dessa forma útil na estratificação da gravidade no momento da admissão com sensibilidade superior a 69% e especificidade entre 70-86%. Recentemente, a IL-6

tornou-se disponível para uso clínico de rotina e pode, portanto, desempenhar um papel importante no prognóstico numa fase precoce da doença. Devido à sua rápida diminuição não pode ser usado como um marcador de progressão da doença (12).

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que inibe várias outras interleucinas (25), tendo sido já demonstrado que este marcador não tem utilidade e não deve ser usado como diagnóstico ou prognóstico de PA (12).

### **Tripsina/ Peptideo activador do tripsinogénio**

A tripsina é uma enzima segregada na forma de pró-enzima, o tripsinogénio, e a sua activação ocorre precocemente no processo inflamatório da PA (6), podendo estar na génese da disfunção multi-orgânica. A tripsina activada destrói o próprio pâncreas, causando hemorragia e necrose (26).

Recentemente, provou-se que o tripsinogénio pode ser útil no diagnóstico da doença aguda.

O tripsinogénio é composto por duas principais isoenzimas, tripsinogénio tipo 1 e tipo 2, sendo que concentrações elevadas do tipo 1 estão presentes em pessoas saudáveis, enquanto concentrações elevadas do tipo 2 surgem na PA (6).

Apesar de tudo, esta enzima não é específica de PA, podendo inclusive estar aumentada noutras situações de lesão pancreática bem como noutro tipo de patologia intra-abdominal (10).

Embora tenha menor sensibilidade e especificidade em comparação com a amilase e a lipase (27), alguns autores têm defendido o uso dos testes rápidos para o tripsinogénio urinário como triagem para excluir o diagnóstico de PA, uma vez que fornece resultados em 5 minutos, é mais barato, tem um VPN superior e é fácil de aplicar (6), tendo maior utilidade numa fase precoce da doença, especialmente nas primeiras 24h (27).

Infelizmente, este teste não está amplamente disponível para uso clínico (6).

A activação do tripsinogénio ocorre precocemente e é conhecido como sendo um dos principais passos na activação da protease na PA (12).

A presença de valores elevados de peptídeo activador do tripsinogénio na urina mostrou ser um factor preditor útil de gravidade numa fase precoce da doença, principalmente nas primeiras 24h (27).

Foi demonstrado que utilizando um valor de cut-off de 10 ng/mL do peptídeo activador do tripsinogénio medido na urina na admissão com o objectivo de diagnosticar os casos graves de PA, este mostrou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 85%, bem como um VPN de 100%, havendo contudo resultados menos convincentes. Ainda assim, nas primeiras 24h após a admissão, este parâmetro mostrou ser superior à PCR como factor de prognóstico de gravidade. Devido à sua rápida redução, a concentração urinária do peptídeo activador do tripsinogénio não pode ser usado para monitorizar a progressão da doença (12).

### **Derrame pleural**

A presença de derrame pleural na admissão está associada a SAP, ocorrência de insuficiência respiratória e mau prognóstico, tendo sido recentemente recomendada a pesquisa de derrame pleural por ecografia em todos os pacientes na admissão (28).

### **TC/IGET**

Embora nem sempre necessária, a TC com contraste endovenoso frequentemente é usada para confirmação do diagnóstico, sendo no entanto o método “gold-standard” de diagnóstico de PA, podendo também ser útil na admissão para excluir outras causas do quadro agudo, bem como para definir a causa da PA (6).

Mesmo sendo este o método ideal no diagnóstico de necrose pancreática, o seu papel numa fase precoce pode ser limitado, uma vez que a necrose pancreática poderá desenvolver-se apenas 48h após o início dos sintomas (29).

Em 1985, Balthazar e colegas introduziram um score de gravidade baseado na presença de inflamação pancreática e peri-pancreática e colecções de líquido evidenciados pela TC, sendo a PA classificada em 5 graus de A a E. Foi demonstrada uma estreita relação entre o grau obtido com este score nos 10 dias subsequentes à admissão e o prognóstico.

Alguns estudos mostraram que os casos com classificação de A, B ou C não estão associadas a morte e apresentavam morbidade importante apenas em 4% dos casos. Nos casos com classificação de D ou E, está presente uma taxa de mortalidade de 14% e morbidade associada em 54% dos casos.

Este score de Balthazar é obtido sem a necessidade do uso de contraste, no entanto não consegue detectar necrose pancreática e como tal não lhe atribui qualquer valor prognóstico.

Desta forma, tornou-se necessária a introdução do contraste endovenoso no exame por TC, permitindo assim observar a necrose pancreática, sendo a extensão da necrose classificada em 0%, 30%, 50% ou mais de 50% (30).

Esta nova classificação de necrose pancreática foi combinada com a classificação da pancreatite com base nas características pancreáticas visualizadas na TC (Graus de A a E) originando o Índice de Gravidade de Estadiamento por TC (IGET), que atribui à pancreatite um valor entre 0 e 4 de acordo com os graus de A a E, somando a estes 0,2,4 ou 6 pontos relativos à percentagem de necrose, variando o IGET entre 0 e 10 (31).

Foi demonstrada a correlação entre a presença de necrose pancreática e o aumento do tempo de internamento, o desenvolvimento de complicações e a morte. Doentes com IGET maior ou igual a 3 apresentam uma taxa de mortalidade de 3% e morbidade de 8%, nos casos com IGET igual ou superior a 7 a mortalidade sobe para 92% e morbidade para 17% (30).

A utilidade do IGET é ainda controversa, contribuindo para isso a ideia de que o contraste endovenoso aumenta o risco de nefrotoxicidade e até mesmo de que poderá agravar o curso da PA (30), o que é no entanto negado por vários autores (31).

## **RANSON**

Um marco histórico na avaliação da gravidade dos casos de PA, ocorreu em 1974 quando John HC Ranson desenvolveu um score de prognóstico com perspectivas de utilidade na prática clínica. Inicialmente englobava 43 parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo que destes, apenas 11 mostraram ter relação com a mortalidade e morbidade, ficando então somente estes com valor no prognóstico (32). Destas variáveis, 5 são avaliadas na admissão e as restantes 48h depois. Sendo assim, os doentes com PA podem apresentar um score de Ranson entre 0 e 11 (33).

Actualmente é usado como valor de cut-off 3 critérios, ou seja, estando presentes 3 ou mais critérios às 48 horas, a pancreatite é considerada grave com sensibilidade de 75% a 87%, especificidade de 68% a 77.5%, VPP entre 28.6% e 49% e VPN entre 91% e 94.5% (12).

Hoje em dia, é o mais usado na prática clínica, ainda que tenha algumas e conhecidas desvantagens (24), uma das quais é o facto de não poder ser calculado antes das 48h após a admissão (32).

## **APACHE II**

Embora versões mais recentes do sistema APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) e outros scores de prognóstico tenham sido desenvolvidos, o APACHE II continua a ser o método mais amplamente aceite (3) para a estratificação do risco da PA e é a referência no prognóstico. (34) (35). No entanto, o APACHE II foi originalmente desenvolvido como um instrumento com aplicação na UCI e requer um grande número de parâmetros, alguns dos quais sem relevância para o prognóstico, sendo essa a sua maior limitação (35). A sua maior vantagem é poder ser calculado



nas primeiras 24h após a admissão e a partir daí diariamente, possibilitando assim monitorizar também a resposta à terapêutica (3).

Este score de prognóstico é calculado durante as primeiras 24h e engloba 12 parâmetros que reflectem a função de vários órgãos, considerando ainda a idade do doente e a presença de doença crónica (36).

Existe alguma controvérsia em relação ao valor cut-off a utilizar (34), sendo que de acordo com a classificação de Atlanta é usado um cut-off de 8, acima do qual são considerados casos graves (11). Foi demonstrada a superioridade deste score na avaliação da gravidade da PA em relação ao score de Ranson e Glasgow (37), no entanto existem estudos que contestam estes dados (12). Tendo em conta este valor de cut-off, o score de APACHE II como factor preditor de gravidade dos casos de PA apresenta uma sensibilidade entre 70-83,3% e especificidade entre 78-83% no momento da admissão, às 48h apresenta valores de sensibilidade e especificidade de 83,3% e 91%, respectivamente (12). Alguns estudos revelam que existe uma relação entre valores mais elevados de score de APACHE II com a mortalidade, no entanto estes dados não são consensuais (36).

### **Glasgow/Imrie**

Sensivelmente 10 anos após Ranson ter criado um score prognóstico para os casos de PA de origem alcoólica, Imrie desenvolveu um sistema de prognóstico alternativo com utilidade no prognóstico de PA tanto de causa alcoólica como biliar (12) (32).

Este score de prognóstico tem como base o score de Ranson, ao qual, com o objectivo de simplificar, se retirou alguns parâmetros e acrescentou outros, resultando num score constituído por 8 parâmetros.

Na presença de 3 ou mais critérios às 48h, a presença de um caso grave de PA é aferida com uma sensibilidade de 61 a 71%, especificidade de 88 a 89% e com elevado VPN.

Inicialmente houve grande entusiasmo em volta deste sistema, no entanto, provou-se que apesar de útil na predição de gravidade, não apresenta vantagens em relação ao score de Ranson, e tal como este apenas pode ser calculado 48h após a admissão, sendo cada vez menos usado (12).

## **Conclusão**

A PA constitui um processo inflamatório agudo do pâncreas, que pela sua complexidade e potencial evolutivo constitui um ponto de constante investigação na tentativa de encontrar a sua melhor abordagem. A forma leve (intersticial) representa 80-90% dos casos e está associada a baixa mortalidade e recuperação funcional total na sua maioria. Os restantes apresentam uma forma grave da doença (necrótica), na qual estão presentes complicações locais e em órgãos à distância e uma taxa de mortalidade superior (2), tornando-se fundamental um reconhecimento precoce destas formas graves, otimizando dessa forma o tratamento e acompanhamento durante o internamento, de forma a melhorar o prognóstico (3) (2). Com este objectivo vários estudos e procedimentos foram desenvolvidos, englobando fundamentalmente marcadores bioquímicos, métodos imagiológicos e sistemas de prognóstico.

Entre os marcadores bioquímicos destaca-se a PCR, que embora a sua concentração sérica máxima seja alcançada apenas 72h após o início dos sintomas, é capaz de diferenciar os casos graves dos casos leves nas primeiras 24h (5). Atendendo ao seu elevado valor prognóstico, fácil e barato acesso na prática clínica, é considerado o parâmetro de referência entre os indicadores individuais de necrose pancreática (12).

Em relação aos métodos de imagem, a TC com contraste endovenoso é o método “gold-standard” de diagnóstico de PA, podendo também ser útil à admissão para excluir outras causas do quadro agudo, bem como para definir a causa da PA (6), assumindo importância máxima às 48h uma vez que a necrose pancreática poderá desenvolver-se apenas 48h após o início dos sintomas (29).

Os scores de prognóstico constituem uma ferramenta extremamente útil na estratificação dos casos de PA de acordo com a sua gravidade, sendo o score de APACHE II considerado o melhor sistema nesse sentido (38). Contudo, e apesar de não poder ser calculado antes das 48h, o score de Ranson é hoje em dia o sistema mais comumente utilizado na prática clínica (24).

Em conclusão, vários estudos sugerem que o score de Balthazar é o melhor sistema na avaliação da gravidade e complicações locais da PA, enquanto na previsão de falência orgânica e complicações sistémicas os scores de prognóstico, APACHE II e Ranson, mostram ser superiores. Desta forma, o maior objectivo no que respeita ao prognóstico da PA num futuro próximo é encontrar um novo método capaz de combinar todas estas vantagens (3).

## Bibliografia:

- 1- Bollen T. L., van Santvoort H. C., Besselink M. G., van Leeuwen M. S., Horvath K. D., Freeny P. C., Gooszen H. G.. *The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. British Journal of Surgery* 2008;95:6–21.
- 2- Frossard J.L., Lescuyer P., Pastor C.M.. *Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol* 2009;15(42):5260-5.
- 3- Wahab S., Khan R. A., Ahmad I., Wahab A.. *Imaging and clinical prognostic indicators of acute pancreatitis a comparative insight. Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:283-287.
- 4- Talukdar R., and Vege S. S.. *Recent developments in acute pancreatitis. Clinical gastroenterology and hepatology* 2009;7:S3–S9.
- 5- Mofleh I. A. A.. *Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. World J Gastroenterol* 2008;14(5):675-84.
- 6- Munsell M.A., Buscaglia J.M.. *Acute pancreatitis. J Hosp Med.* 2010;5(4):241-50.
- 7- Arvanitakis M., Delhayé M., De Maertelaere V., Bali M., Winant C., Coppens E., Jeanmart J., Zalcmán M., Van Gansbeke D., Devière J., Matos C.. *Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. Gastroenterology.* 2004;126(3):715-23.
- 8- Rickes S., Uhle C.. *Advances in the diagnosis of acute pancreatitis. Postgrad Med J* 2009;85:208-212.
- 9- Shen Y., Cui N., Miao B., Zhao E.. *Immune Dysregulation in Patients with Severe Acute Pancreatitis. Inflammation* 2011;34(1):36-42.
- 10- Sandberg Å. A., Borgström A.. *Early Prediction of Severity in Acute Pancreatitis. Is This Possible?. JOP. J Pancreas* 2002;3(5):116-125.

- 11- Pavlidis T. E., Pavlidis E. T., Sakantamis A. K.. *Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9(5):482-6.
- 12- Schutte K., Malfertheiner P.. *Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. Best Practise & Research Clinical Gastroenterology* 22(1):75-90, 2008.
- 13- Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Sullivan T.. *The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(2):97-103.
- 14- Abu-Hilal M., Armstrong T.. *The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis. Obes Surg* 2008;18:326-328.
- 15- Blomgren K.B., Sundström A., Steineck G., Wiholm B.E.. *Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. Diabetes Care* 2002;25:298-302.
- 16- Papachristou G. I.. *Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. World J Gastroenterol* 2008;14(41):6273-6275.
- 17- Muddana V., Whitcomb D.C., Khalid A., Slivka A., Papachristou G. I.. *Elevated Serum Creatinine as a Marker of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol* 2009;104:164–170;
- 18- Bechien U. W., Johannes R. S., Conwell D. L., Banks P. A.. *Early Hemoconcentration Predicts Increased Mortality Only among Transferred Patients with Acute Pancreatitis. Pancreatology* 2009;9:639–643.
- 19- Lujano-Nicolás L. A., Pérez-Hernández J. L., Durán-Pérez E. G., Serralde-Zúñiga A. E.. *Corelation among clinical, biochemical and tomographic criteria in order to evaluate the severity in acute pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:376-380.
- 20- Talukdar R., Vege S. S.. *Early Management of Severe Acute Pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(2):123-30
- 21- Johnson C. D., Abu-Hilal M.. *Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. Gut* 2004;53(9):1340–4.

- 22- Rau B., Steinbach G., Baumgart K., Gansauge F., Grünert A., Beger H.G.. *The Clinical Value of Procalcitonin in the Prediction of Infected Necrosis in Acute Pancreatitis. Intensive Care Med* 2000;26:S159-S164.
- 23- Digalakis M. K., Katsoulis I. E., Biliri K., Themeli-Digalaki K.. *Serum Profiles of C-Reactive Protein, Interleukin-8, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients with Acute Pancreatitis. HPB Surg* 2009;878490.
- 24- González-Gasch A., Casasola G. G., Martín R. B., Herreros B., Gujjarro C.. *A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. Eur J Intern Med.* 2009;20(3):e43-8.
- 25- Kingsnorth A.. *Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. Gut* 1997; 40:1-4.
- 26- Sha H., Ma Q., Jha R. K.. *Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis. Medical Hypotheses* 2009;180–182.
- 27- Johnson C. D., Lempinen M., Imrie C.W., Puolakkainen P., Kempainen E., Carter R., McKay C.. *Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. British Journal of Surgery* 2004;91:1027–1033.
- 28- Raghu M. G., Wig J. D., Kochhar R., Gupta D., Gupta R., Yadav T. D., Agarwal R., Kudari A. K., Doley R. P., Javed A.. *Lung Complications in Acute Pancreatitis. JOP. J Pancreas* 2007;8(2):177-185.
- 29- Ryu J. K.. *Evaluation of Severity in Acute Pancreatitis. Korean J Gastroenterol* 2009;54:205-211.
- 30- Delrue L. J., Waele J. J., Duyck P. O.. *Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome. Abdom Imaging* 2010; 35:349–361.
- 31- Rosa I., Pais M.J., Fátima C., Queiroz A.. *Pancreatite Aguda Atualização e proposta de protocolo de abordagem. Acta Méd Port* 2004;17:317-324.
- 32- Leung T., Lee C., Lin S., Chen H., Wang H., Shen L., Chen Y.. *Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring*

- system in predicting acute pancreatitis outcome. World J Gastroenterol 2005;11(38):6049-6052.*
- 33- Eachempati S. R., Hydo L. J., Barie, P. S.. *Severity Scoring for Prognostication in Patients With Severe Acute Pancreatitis. Arch Surg 2002;137:730-736.*
- 34- Juneja D., Gopal P. B., Ravula M.. *Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? Journal of Critical Care 2010;25,358.e9–358.e15.*
- 35- Wu B. U., Johannes R. S., Sun X., Tabak Y., Conwell D. L., Banks P. A.. *The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut 2008;57:1698–1703.*
- 36- Gravante G., Garcea G., Ong S.L., Metcalfe M.S., Berry D.P., Lloyd D.M., Dennison A.R.. *Prediction of Mortality in Acute Pancreatitis: A Systematic Review of the Published Evidence. Pancreatology 2009;9:601–614.*
- 37- Yeung Y.P., Lam B. Y. K., Yip W. C.. *APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2006;5:294-299.*
- 38- Pezzilli R., Zerbi A., Carlo V. D., Bassi C., Fave G.F. D.. *Practical guidelines for acute pancreatitis. Pancreatology 2010;10:523–535.*

## ANEXOS 1:

Quadro I – Critérios de pancreatite aguda grave (Simpósio Internacional de Atlanta, 1992)

---

### **Insuficiência de órgão**

Choque (Pressão sistólica < 90 mmHg)

Insuficiência respiratória (Pa O<sub>2</sub> ≤ 60 mmHg)

Insuficiência renal (Creatinina sérica > 2 mg/dL)

Hemorragia gastro-intestinal (>500 mL/24h)

**e/ou**

---

### **Complicações locais**

Necrose

Abcesso

Pseudoquisto

**e/ou**

---

### **Critérios de prognóstico desfavoráveis**

≥ 3 critérios de Ranson

≥ 8 pontos na escala APACHE-II

---

Adaptado de: Bollen T. L., van Santvoort H. C., Besselink M. G., van Leeuwen M. S., Horvath K. D., Freeny P. C., Gooszen H. G.. *The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. British Journal of Surgery* 2008;95:6–21.



Quadro II – Índice de gravidade do estadiamento por TC (IGET)

<b>Prognostic indicator</b>	<b>Points</b>
<b><u>Pancreatic inflammation</u></b>	
Normal pâncreas	0
Focal or diffuse enlargement of the pancreas	1
Intrinsic pancreatic abnormalities with inflammatory changes in peripancreatic fat	2
Single, ill-defined fluid collection or phlegmon	3
Two or more poorly defined collection or presence of gas in or adjacent to the pâncreas	4
<b><u>Pancreatic necrosis</u></b>	
None	0
≤30%	2
>30% to 50%	4
>50%	6

Adaptado de: Delrue L. J., Waele J. J., Duyck P. O.. *Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome. Abdom Imaging 2010; 35:349–361.*

Quadro III – Sistemas de prognóstico de pancreatite aguda grave

**Score Ranson:**

<b>On admission</b>	<b>After/within 48 h</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Value</b>
Idade >55 anos	Queda de hematócrito >10%	≥3	Sens. 75-87%
Glicose no sangue >10 mmol/L	Cálcio sérico <2 mmol/L		Espec. 68-77.5%
WBC >16,000/mm <sup>3</sup>	Deficit de base >4		
DHL >350 U/L	Aumento do BUN >1.8 mmol/L		VPP 28.6-49%
AST >250 U/L	Sequestro de fluidos >6 L PaO <sub>2</sub> <60 mmHg		VPN 91-94.5%

**Score Glasgow:**

WBC >15,000/mm <sup>3</sup>	≥3	Sens. 61-71%
Glicose no sangue >10 mmol/L		Espec. 88-89%
Ureia sérica >16 mmol/L		VPP 59-66%
PaO <sub>2</sub> <60 mmHg		VPN 90-91%
Cálcio sérico <2 mmol/L		
DHL >600 U/L		
AST/ALT >200 mm/L		
Albumina <3.2 g/dL		

**APACHE-II:**

&gt;8

**Admissão:**

Sens. 70-83.3%

Espec. 78-83%

VPP 37-63%

VPN 84-97.3%

**Às 48h:**

Sens. 83.3%

Espec. 91.0%

VPP 55.6%

VPN 97.6%

---

WBC, leucócitos; LDH, desidrogenase láctica; AST, aminotransferase do aspartato; PaO<sub>2</sub>, pressão parcial de oxigénio; ALT, aminotransferase da alanina; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

---

Adaptado de: Schutte K., Malfertheiner P.. *Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. Best Practise & Research Clinical Gastroenterology* 22(1):75-90, 2008.

**ANEXO 2:****TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA****Artigos de investigação original**

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

**Publicações breves**

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

**Artigos de revisão**

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

**Comentários**

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura.

Os comentários não devem apresentar resumos.

### **Casos clínicos**

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem-vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

### **Séries de casos**

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### **Cartas ao editor**

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

### **Revisões de livros ou software**

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## **FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

### **Unidades de medida**

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

### **Abreviaturas**

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

### **Nomes de medicamentos**

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

### **Página do título**

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);

- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

### **Autoria**

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

### **Agradecimentos**

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para

autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

### **Resumos**

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

### **Palavras-chave**

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

### **Introdução**

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

### **Métodos**

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

### **Análise dos dados**

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma



utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

### **Considerações éticas e consentimento informado**

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

### **Resultados**

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

### **Apresentação de dados numéricos**

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de  $P=NS$ ,  $P<0,05$  ou  $P>0,05$ , na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $P<0,0001$ .

### **Tabelas e Figuras**

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

## **Discussão**

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

## Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

### 1. Artigo

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

### 2. Artigo com Organização como Autor

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing, safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

### 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

### 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

### 5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

### 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

## 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

## 8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

## 9. Artigo em Formato Eletrônico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adotado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

### **Anexos**

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

### **Conflitos de interesse**

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

### **Autorizações**

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;

- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

## **SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS**

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail ([secretaria@arquimed.org](mailto:secretaria@arquimed.org)).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

### **CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada dum carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

### **MANUSCRITOS ACEITES**

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de galhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.