



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Abordagem às complicações locais da Pancreatite Aguda

Ana Inês Leão Gomes Peixoto

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

Orientador: Dr. Pedro Silva-Vaz

Covilhã, maio de 2019

# Dedicatória

Aos meus pais.

# Agradecimentos

Ao Doutor Pedro Vaz, pela orientação.

Ao Professor Miguel Castelo Branco, por nos lembrar da constante necessidade de nos levarmos mais além.

À Bia, à Rita e à Érica por serem exemplo da verdadeira amizade.

Ao Luís, pelo companheirismo e apoio inabalável.

Ao meu irmão, por não me deixar esquecer que o sucesso requer luta.

À Nádia, que acredita tanto como eu que nada é impossível.

Aos meus tios e primos, por serem a minha segunda casa e a minha equipa.

A todos os meus amigos, pela paciência e motivação.

E, finalmente, aos meus pais, por todo o amor e compreensão em todas as horas, e por serem o meu melhor exemplo.

## Resumo

**Introdução:** A Pancreatite Aguda está associada a quatro tipos de complicações locais, que se distinguem pela existência, ou não, de necrose pancreática, tempo de evolução e encapsulação da coleção. As Coleções Necróticas Agudas e Necrose Encapsulada ou *Walled-off Necrosis* estão associadas a pancreatite necrotizante, enquanto que as Coleções de Líquidas Pancreáticas Agudas e os Pseudoquistos estão associadas a pancreatite edematosa intersticial. Este trabalho pretendeu realizar uma revisão da literatura sobre quais as melhores abordagens terapêuticas destas complicações da pancreatite aguda, nomeadamente o tipo de intervenções médicas ou cirúrgicas adequadas, as indicações e o timing para realização das mesmas.

**Material e métodos:** Pesquisa de artigos no motor de busca PubMed, em língua inglesa, que incluíssem uma análise.

**Resultados:** Da análise bibliográfica realizada, destacam-se técnicas endoscópicas (Drenagem Transmural Endoscópica e Necrosectomia Transmural Endoscópica), Drenagem Percutânea com Cateter e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas (Desbridamento Retroperitoneal Vídeo-assistida) que, enquadradas numa “*step-up approach*”, se mostraram adequadas no tratamento destas coleções. A análise revelou também que, sempre que possível, as intervenções devem ser realizadas numa fase tardia da doença. Apesar de apresentarem vantagens significativas em relação à abordagem cirúrgica tradicional, esta continua válida para alguns casos específicos.

**Conclusões:** A abordagem terapêutica às complicações locais da Pancreatite Aguda depende do seu conteúdo necrótico, da sua localização, do seu tempo de evolução, da clínica que condicionam e do seu estado de infeção. Devido à variabilidade e complexidade dos casos, a decisão deve ser individualizada e multidisciplinar.

## Palavras chave:

Pancreatite aguda, complicações locais, abordagem

# Abstract

**Introduction:** Acute pancreatitis is associated with four types local complications, distinguished by the presence or not of pancreatic necrosis, time of evolution and encapsulation of the collection. Fluid Necrotic Collections and Walled-off Necrosis are associated with Necrotizing Pancreatitis, whereas Acute Necrotic Collections and Pseudocysts are associated with Interstitial Edematous Pancreatitis. This work aimed to review the literature on the best therapeutic approaches of these collections, specifically the type of medical or surgical interventions, the indications and the timing to perform them.

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

**Results:** From the bibliographical analysis, techniques such as the Endoscopic techniques (Endoscopic Transmural Drainage and Endoscopic Transmural Necrosectomy), Percutaneous Drainage and minimally invasive surgical techniques (Video-Assisted Retroperitoneal Debridement), included in a step-up approach, shown to be appropriate in the management of these collections. The analysis also revealed that, when possible, interventions should be performed at a later stage of the disease. Although these techniques present significant advantages over the traditional surgical approach, some indications for this approach remain valid.

**Conclusions:** The therapeutic approach to the local complications of acute pancreatitis depends on its necrotic content, its location, its time of evolution, the clinical condition and its state of infection. Due to the variability and complexity of the cases, the decision must be individualized and multidisciplinary.

## Keywords

Acute pancreatitis, local complications, management

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras chave:.....	iv
Abstract.....	v
Keywords .....	v
Índice .....	vi
Lista de tabelas .....	viii
Listas de Acrónimos .....	ix
1. Introdução .....	1
1.1.  Objetivo .....	2
2. Metodologia.....	3
3. Pancreatite aguda .....	4
Definição .....	4
Epidemiologia .....	4
Classificação .....	4
Etiologia e Fatores de Risco .....	5
Fisiopatologia.....	5
Clínica .....	6
Diagnósticos Diferenciais e Diagnóstico.....	6
Classificação da Gravidade.....	8
4. Complicações locais e sistémicas da PA .....	10
Coleção líquida pancreática aguda .....	11
Pseudoquisto.....	11
Coleções necróticas agudas .....	12
Necrose encapsulada ou <i>Walled-off necrosis</i> : .....	12
5. Abordagem terapêutica à PA .....	13
6. Infecção e decisão de intervenção cirúrgica .....	15
“ <i>Step-up approach</i> ” .....	18
<i>Timing</i> da intervenção cirúrgica .....	19

Antibioterapia em contexto de Pancreatite Aguda .....	20
7. Técnicas Endoscópicas e Cirúrgicas Minimamente Invasivas .....	23
Drenagem endoscópica Transpapilar .....	23
Drenagem Transmural Endoscópica.....	23
Necrosectomia Transmural Endoscópica.....	25
Drenagem Percutânea por Cateter .....	27
<i>Sinus tract endoscopy</i> .....	28
Desbridamento Retroperitoneal Vídeo-assistida.....	28
Desbridamento Cirúrgico Laparoscópico.....	29
Técnicas Combinadas .....	30
8. Desbridamento Cirúrgico por via aberta.....	31
9. Conclusão .....	33
Referências Bibliográficas .....	34

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Indicações para realização da TCC, segundo as <i>guidelines</i> da SEEG .....	8
Tabela 2 - Sistema de <i>Score</i> de Marshall Modificado .....	8
Tabela 3 - Definição de SIRS .....	9
Tabela 4 - Indicações para Intervenção (Radiológica, Endoscópica ou Cirúrgica) em contexto de Pancreatite Necrotizante, adaptado das <i>guidelines</i> IAP/APA.....	16
Tabela 5 - Proposta de Villman et al. das indicações para as diferentes técnicas endoscópicas .....	25

## Listas de Acrônimos

ACG	American College of Gastroenterology
APACHE-II	<i>The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
BUN	Blood Urea Urea Nitrogen
CLPA	Coleção Líquida Pancreática Aguda
CNA	Coleção Necrótica Aguda
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPRM	Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética
CRA	Critérios Revisados de Atlanta
DPS	<i>Double Pigtail Stent</i>
DRAV	Desbridamento Retroperitoneal Assistido por Vídeo
DU	Débito Urinário
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FC	Frequência Cardíaca
FR	Fatores de Risco
HIA	Hipertensão Intra-abdominal
IAP	<i>International Associations of Pancreatology</i>
LAMS	<i>Lummen apposing metal</i>
LR	Lactato de Ringer
NTE	Necrosectomia Transmural Endoscópica
PA	Pancreatite Aguda
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PEI	Pancreatite Edematosa Intersticial
PIA	Pressão Intra-abdominal
PN	Pancreatite Necrotizante
PNI	Pancreatite Necrotizante Infetada

PQ	Pseudoquistos
QDT	Quistoduodenotomia
QGT	Quistogastrotomia
RM	Ressonância Magnética
SCA	Síndrome do Compartimento Abdominal
SEEG	Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TA	Tensão Arterial
TDM	Terapêutica de Dupla Modalidade
TC	Tomografia Computarizada
TCC	Tomografia Computarizada com Contraste
TGI	Trato Gastrointestinal
TTMA	Técnica Transluminal de Múltiplos Acessos
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

# 1. Introdução

A Pancreatite Aguda (PA) é uma doença inflamatória do pâncreas que representa uma causa comum de recorrência ao Serviço de Urgência e de internamento (1). A sua incidência tem vindo a aumentar, sendo mais frequente em indivíduos mais velhos e do sexo masculino (2,3).

A etiologia mais comum da PA é a litíase biliar, sendo a segunda mais frequente a etiologia alcoólica (2-4). Outros fatores etiológicos estão descritos, nomeadamente fatores medicamentosos (por exemplo por valproato, esteróides ou azatioprina), complicação da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), hipertrigliceridemia ou deficiência da lipoproteína lipase, hipercalcemia, pâncreas *divisum* e infeções virais (1).

A PA divide-se em pancreatite edematosa intersticial (PEI) e pancreatite necrotizante (PN), sendo que cada um destes tipos está associado a diferentes complicações locais. A PEI está associada ao aparecimento de coleções líquidas peri-pancreáticas agudas (CLPA) e, mais tarde na sua evolução, de pseudoquistos (PQ). A PN está associada a coleções necróticas agudas (CNA) que poderão evoluir para necrose encapsulada ou *walled-off necrosis* (WON) (5).

A abordagem cirúrgica destas coleções tem sido alvo de investigação pelas elevadas taxas de mortalidade que representam, essencialmente quando ocorre infeção (6). A abordagem tradicional das complicações locais de PA, via laparotómica, está associada a uma elevada taxa de morbimortalidade. Assim, as técnicas endoscópicas e cirúrgicas minimamente invasivas, com menores taxas de morbimortalidade (3), são de especial interesse e têm sido alvo de vários estudos publicados.

A drenagem transmural endoscópica, necrosectomia transmural endoscópica, drenagem percutânea por cateter e o desbridamento retroperitoneal vídeo-assistido correspondem às técnicas endoscópicas e minimamente invasivas atualmente mais aceites. Estas têm sido incluídas numa “*step-up approach*” que preconiza a utilização, inicialmente, de técnicas menos invasivas, com atraso no uso, ou até mesmo evicção, de técnicas mais invasivas, tendo em conta a resposta clínica (6).

Vários estudos têm vindo a corroborar a eficácia destas técnicas quando comparadas à abordagem tradicional. No entanto, a variabilidade das condições onde estas são testadas, nomeadamente o tipo de comorbilidades dos doentes, o tipo de Instituição, a fase de evolução da doença, o tipo de coleção pancreática e a gravidade da doença aquando da intervenção, representam um desafio na verdadeira perceção das suas vantagens.

## **1.1. Objetivo**

O objetivo do presente trabalho é rever a literatura acerca das abordagens terapêuticas às complicações locais da PA.

## 2. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE (PubMed) utilizando os termos “*acute pancreatitis*” AND “*local complications*” AND “*management*”.

A seleção dos artigos foi baseada em revisões sistemáticas, com carácter qualitativo ou quantitativo de estudos aleatorizados e controlados, e que podem ainda incluir estudos prospetivos não-aleatorizados e meta-análises.

Revisões sistemáticas redigidas em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, com data posterior a 2000, inclusive.

## 3. Pancreatite aguda

### Definição

A PA é uma doença inflamatória do pâncreas que representa uma causa comum de recorrência ao Serviço de Urgência e de internamento (1). Na maioria dos casos, a PA é de etiologia litiásica biliar, sendo que a causa alcoólica é a segunda mais frequente (2-4).

Os CRA de 2012 resultam de uma revisão aos Critérios de Atlanta de 1992 feita pelo *Acute Pancreatitis Working Group* (7), no que diz respeito ao diagnóstico, aos tipos de PA, à classificação da gravidade e à definição das coleções pancreáticas e peripancreáticas (2,3).

A PA pode ser dividida em pancreatite edematosa intersticial e pancreatite necrotizante, em fase precoce e tardia, de acordo com a evolução a partir do seu início (que se considera ser o aparecimento da dor abdominal) (5).

Segundo os CRA, a gravidade da PA pode ser classificada em ligeira, moderadamente grave e grave, sendo que, na maioria dos casos, a gravidade da patologia é ligeira, evoluindo sem complicações e resolvendo na primeira semana (8-10). No entanto, em cerca de 20% dos casos a doença é mais severa, podendo a taxa de mortalidade pode alcançar os 30% (5,11).

### Epidemiologia

A incidência da PA tem vindo a aumentar (2,3,11), devendo-se principalmente ao aumento da obesidade, de patologia litiásica e também à maior acurácia do diagnóstico (2). A incidência da PA aumenta com a idade e afeta mais o sexo masculino (3). A PA é a patologia gastrointestinal que mais frequentemente requer hospitalização, com um alto grau de mortimorbilidade (12,13).

### Classificação

A PEI é o tipo de PA mais comum, referindo-se à inflamação do parênquima pancreático sem necrose. Os achados da Tomografia Computarizada com contraste (TCC) não revelam áreas anormalmente não contrastadas, mas podem evidenciar perda do padrão glandular normal. Neste exame, verifica-se aumento difuso ou, com menor frequência, focal do pâncreas, acompanhado de ligeira inflamação peri-pancreática e de pequenas quantidades de líquido. A maioria dos casos de PEI resolve no intervalo de uma semana (7,10,14,15).

A PN engloba os casos de PA em que existe necrose de tecidos, correspondendo a 20 a 30% dos casos. A PN está associada a maior gravidade e maior taxa de mortalidade. Os locais de necrose são evidenciadas por áreas anormalmente não contrastadas na TCC e podem ser de localização pancreática e/ou extrapancreática (5,7,12). Estão definidos três subtipos de PN, de acordo com a sua localização na TCC, nomeadamente necrose pancreática (a menos frequente), necrose peri-pancreática, e a necrose pancreática e peri-pancreática (a mais comum) (5,10).

A PA evolui em duas fases, considerando-se o seu início aquando do aparecimento da dor abdominal. A fase precoce corresponde à primeira semana e é caracterizada por manifestações da resposta inflamatória, sendo que o tratamento se baseia no tipo e gravidade de disfunção orgânica que possa estar presente. Nesta fase, o doente apresenta-se em risco de síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS), sépsis e choque séptico. A fase tardia tem, geralmente, início na segunda semana, pode durar semanas a meses, ocorrendo nos doentes com PA moderadamente grave e grave (5,13,16,17).

## Etiologia e Fatores de Risco

As principais etiologias de PA são alcoólica por litíase biliar (1,13). As outras possíveis etiologias são: medicamentosa (por exemplo, por valproato, esteroides ou azatioprina), iatrogénica (pós-CPRE ou após biópsia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF)), hipertrigliceridémia ou deficiência da lipoproteína lipase, hipercalcémia (por terapêutica excessiva com vitamina D, hiperparatiroidismo ou nutrição parentérica total), pâncreas *divisum* e autoimunidade (1,7,13). Causas raras de PA incluem infeções virais ou parasitárias, mutações genéticas (mutações CFTR/PRSS1/SPINK1) e anomalias vasculares (isquémia ou vasculite) (1,13).

Os principais fatores de risco para PA são obesidade, consumo de tabaco, síndrome metabólico e diabetes *mellitus*. O pâncreas *divisum* e a disfunção de esfíncter de Oddi apresentam-se como fatores de risco controversos, enquanto que doença celíaca, doença inflamatória intestinal e procedimento cirúrgicos como *bypass* cardiopulmonar são classificados como fatores de risco incomuns (13).

## Fisiopatologia

As teorias sobre a fisiopatologia da PA são controversas, no entanto, a mais aceite atualmente descreve dois mecanismos principais responsáveis pelo desenvolvimento da doença: hiperestimulação da glândula e a obstrução dos ductos biliopancreáticos por litíase (3,18).

Na PA de etiologia litiásica, ocorre obstrução do ducto pancreático, biliar, ou de ambos (8). Esta obstrução impede a normal exocitose dos grânulos de zimogénio, desencadeando-se um processo de autofagia, durante o qual se dá ativação lisossomal prematura do tripsinogénio em tripsina. Assim, ocorre libertação de enzimas ativas no interstício pancreático, autodigestão e conseqüente lesão das membranas celulares. Também o efeito citotóxico dos ácidos biliares faz parte dos mecanismos de lesão celular (18). A lesão celular origina uma resposta inflamatória com infiltração de neutrófilos e macrófagos, assim como libertação de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 no parênquima pancreático. O estímulo para esta resposta inflamatória varia muito, sendo que em casos graves, pode levar a disfunção orgânica e sépsis (18).

O desenvolvimento de PA de etiologia alcoólica é menos compreendido (8). Sabe-se que o álcool exerce um efeito tóxico direto nas células pancreáticas, predispondo à precipitação das secreções e à formação de agregados proteicos com obstrução dos canais pancreáticos,

ulceração do epitélio ductal, atrofia acinar e fibrose. O consumo de álcool aumenta o conteúdo celular de enzimas digestivas e lisossomais, com consequente ativação precoce do tripsinogénio, e ativação células pluripotentes, ocorrendo diferenciação das mesmas em miofibroblastos produtores de citocinas que ampliam a resposta inflamatória. O facto de apenas alguns doentes com elevado consumo de álcool desenvolverem PA sugere a influência positiva de outros fatores como consumo concomitante de tabaco e predisposição genética (18).

## Clínica

A PA apresenta-se, mais frequentemente, com aparecimento súbito de dor abdominal no quadrante superior esquerdo, zona periumbilical e/ou na região epigástrica, com irradiação dorsal, para o tórax e restante abdómen. Inicialmente, a dor pode piorar em supino e com ingestão alimentar, nomeadamente de alimentos com alto teor em gordura, evoluindo para uma dor constante na maioria dos casos. As náuseas e os vómitos são sintomas frequentemente associados. Os sintomas dispépticos, plenitude pós-prandial, sensação de distensão abdominal, fezes amareladas, diminuição da diurese e soluços frequentes podem também estar presentes. Pode haver sensação de febre e síncope (3,15). A maioria dos doentes recorrem aos serviços médicos após 12-24 horas de evolução dos sintomas (1).

As primeiras 2 a 4 horas de instalação d quadro são de extrema importância, na medida em que é nesta altura em que cerca de 15% a 25% dos doentes pode apresentar sinais de gravidade, nomeadamente por desenvolvimento de hipotensão, choque hipovolémico e ampliação da resposta inflamatória com SIRS (19).

O exame físico pode ser normal ou apresentar alterações como febre, hipotensão, taquicardia, taquipneia, diaforese e icterícia. No exame abdominal, pode-se verificar rigidez à palpação, defesa, sinais de irritação peritoneal e distensão abdominal; os ruídos hidroaéreos estão, geralmente, diminuídos e, e caso de doença severa, pode haver alteração do estado mental. O sinal de Cullen (equimose e edema do tecido subcutâneo periumbilical) e de Grey Turner (equimoses dos flancos) estão associados a PA grave (15).

## Diagnósticos Diferenciais e Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da PA deve incluir: complicação de úlcera péptica, enfarte agudo do miocárdio, colecistite, rotura e/ou disseção e aneurisma aórtico, colangite, cetoacidose diabética, obstrução gástrica de saída, vólvulo intestinal, hepatites, enfarte intestinal, neoplasia pancreática e abscesso trompo-ovárico (1,3,15).

Devem ser obtidos, em todos os doentes com esta suspeita diagnóstica, exames complementares de diagnóstico, nomeadamente um hemograma completo, estudo da função renal e hepática e as enzimas pancreáticas devem ser obtidos A enzima lipase é considerada mais específica do que a amilase no diagnóstico de PA, uma vez que a última pode encontrar-se normal em doentes com PA alcoólica recorrente ou em doentes com hipertrigliceridemia,

para além de que a lipase se mantém em valores elevados por um maior período de tempo (3,13,15).

Para diagnóstico de PA, segundo os CRA, são necessários, pelo menos dois dos seguintes critérios: dor abdominal de características sugestivas de pancreatite, elevação sérica da amilase ou lipase de pelo menos três vezes o limite superior do valor normal, e/ou imagiologia sugestiva na TCC ou ressonância magnética (RM) (3,5,10).

Uma vez que a etiologia mais frequente de PA é a litíase biliar, o exame de imagem de primeira linha recomendado para esclarecimento etiológico é a ecografia abdominal. Apesar de não apresentar elevada sensibilidade para deteção de coledocolitíase, recomenda-se a obtenção de, pelo menos, duas ecografias abdominais de boa qualidade, antes da realização de outro exame imagiológico para estabelecer etiologia. Nessa altura, poderá ser realizada a TCC ou a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética (CPRM) (3).

Em doentes com suspeita de PA, a TCC é o exame de imagem de escolha para confirmação do diagnóstico, avaliar a gravidade da doença e detetar complicações locais. No entanto, nas primeiras 48 horas de evolução da doença, pode não ser detetável necrose. Assim, em casos de PA grave, e excetuando os casos em que o doente se encontra num estado crítico e a necessitar de medidas invasivas, recomenda-se a realização da TCC após, pelo menos, 72 horas do aparecimento dos sintomas (3,7,11). No entanto, nos casos em que a PA ocorre sem dor abdominal, a realização de TCC pode estar indicada com objetivo diagnóstico (15), assim como nos casos em que o diagnóstico não é claro ou de se pretender excluir algumas causas etiológicas (como coledocolitíase ou neoplasia pancreática) (5). Este exame deve ser realizado com e sem contrast, com obtenção das fases portal e arterial, no sentido de uma melhor caracterização da extensão da necrose e de se excluir outras lesões vasculares como pseudoaneurismas ou hemorragia (14). Doentes jovens, grávidas, doentes com insuficiência renal ou com alergia ao contraste são bons candidatos à realização da RM, em vez de TCC (14).

Após a primeira semana de evolução dos sintomas, a avaliação imagiológica com TCC é considerada *gold-standard* e essencial para o diagnóstico de PN e complicações locais, para determinar o melhor tratamento e monitorizar a resposta terapêutica (6). A RM mostrou ser mais sensível na identificação e caracterização da extensão de necrose pancreática, das coleções líquidas e na avaliação da gravidade da doença (14).

As *guidelines* da Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (SEEG) recomendam a realização de TCC como primeira linha desde a admissão até à quarta semana de evolução, se não houver contra-indicações à sua realização, ou de RM quando a TCC está contra-indicada (recomendação fraca com grau e evidência muito baixo). As indicações para realização da TCC em contexto de PA, segundo a SEEG, encontram-se na Tabela 1(12).

Tabela 1 - Indicações para realização da TCC, segundo as *guidelines* da SEEG\* (12).

<b>Indicações para realização da TCC</b>	A partir do terceiro dia de evolução, se não houver resposta ao tratamento conservador.
	Entre a segunda e quarta semana de evolução da doença, para avaliar a evolução de complicações.
	A partir da quarta semana de evolução para planejamento das intervenções ou monitorização da resposta ao tratamento.

TCC: Tomografia Computarizada com contraste; \*(recomendação fraca com grau de evidência baixo).

## Classificação da Gravidade

Os critérios de Atlanta de 1992 não consideravam, com o devido peso, o papel da disfunção orgânica na estimativa da gravidade da PA. Assim, *scores* como o *sequential organ failure assessment* (SOFA) eram considerados clinicamente muito importantes e bons métodos para a tomada de decisões terapêuticas (19).

Segundo os CRA, a PA divide-se, de acordo com a sua gravidade, em três graus: ligeira, moderadamente grave e grave, tendo por base a presença ou ausência de disfunção orgânica e o desenvolvimento de complicações locais ou sistêmicas. É utilizado o *score* de Marshall modificado (Tabela 2), que avalia parâmetros respiratórios, cardiovasculares e renais, como ferramenta para definir presença de disfunção orgânica. Um *score* igual ou superior a 2 em qualquer um destes sistemas é indicador de disfunção de órgão, sendo que uma duração de disfunção inferior a 48 horas é considerada transitória e, quando superior a 48 horas, classifica-se como persistente (5).

Tabela 2 - Sistema de *Score* de Marshall Modificado (5).

Sistema/Score	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
<b>Parâmetros respiratórios (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</b>	>400	301-400	201-300	101-200	<100
<b>Parâmetros Renais (creatinina sérica mg/dL)</b>	≤ 1,4 mg/dL	1,5 - 1,8 mg/dL	1,9 - 3, 5 mg/dL	3, 6,5 - 4, 9 mg/dL	≥ 5 mg/dL
<b>Parâmetros Cardiovasculares (PAS mmHg)</b>	>90	<90, que responde a ressuscitação com fluidoterapia	<90, que não responde a ressuscitação com fluidoterapia	<90, com pH <7,3	<90, com pH <7,2

FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; PAS: pressão arterial sistólica.

No caso de PA ligeira, não existem complicações locais ou disfunção orgânica, estando, geralmente, reunidos critérios para alta ao fim da primeira semana. Neste caso, a taxa de mortalidade é muito baixa. Na PA moderadamente grave, verifica-se disfunção orgânica

transitória, ou seja, com duração inferior a 48 horas, e/ou complicações locais ou sistêmicas. Se a PA é grave, há disfunção orgânica persistente, ou seja, com duração superior a 48 horas (5,10).

O *score* de Ranson foi o principal sistema de classificação da gravidade da PA durante muitos anos, no entanto, tem a desvantagem de apresentar um resultado final só às 48 horas, pelo que foi sugerido o *score The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)* (20). O *score* APACHE II igual ou superior a oito é um ótimo preditor de gravidade em contexto de PA. Apresenta como desvantagem a sua difícil utilização clínica, estando reservado para uso em ambiente de UCI. (13).

O *score Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)* identifica doentes em risco de desenvolver PA grave nas primeiras 24 horas e com alto risco de mortalidade. Este *score* atribuiu um ponto a cada um dos seguintes critérios: idade superior a 60 anos, BUN superior a 25 mg/dL, presença de derrame pleural, alteração do estado mental e /ou presença de SIRS (Tabela 3), num total de 5 pontos. Um *score* superior a 3 corresponde a um risco 7 a 12 vezes superior de desenvolver disfunção orgânica (13).

Tabela 3 - Definição de SIRS (21).

SIRS ≥ 2 critérios dos seguintes	
Frequência cardíaca	>90 batimentos por minuto
Temperatura	<36 °C ou >38 °C
Leucócitos	<4.000 ou >12.000/mm <sup>3</sup>
Frequência respiratória ou Pressão parcial sanguínea de CO <sub>2</sub> (pCO <sub>2</sub> )	>20 ciclos por minuto ou pCO <sub>2</sub> <32 mm Hg

pCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono; SIRS: síndrome de resposta inflamatória sistémica.

Para além da sua utilidade na avaliação precoce do doente, *scores* clínicos como o APACHE-II, SOFA e de Marshall modificado podem ser utilizados diariamente para avaliar resposta aos cuidados, nomeadamente em ambiente de UCI (19).

As *guidelines* da SEEG recomendam a utilização do *score* BISAP, nas primeiras 24 horas da doença, como preditor de severidade e mortalidade. Recomendam também o uso dos níveis BUN como preditor de disfunção orgânica persistente, após as 48 horas de admissão hospitalar (recomendações fracas, com qualidade de evidência moderada) (12).

## 4. Complicações locais e sistêmicas da PA

Uma minoria dos doentes com PA irá desenvolver complicações locais ou sistêmicas da doença, sendo que este risco é máximo nos doentes que apresentam PN de extensão superior a 50% do parênquima pancreático (2,19).

Geralmente, as complicações sistêmicas prendem-se com agravamento de patologias previamente estabelecidas devido à resposta inflamatória (5,10).

As complicações locais da PA desenvolvem-se na fase tardia da doença, isto é, a partir da segunda semana. Uma dor abdominal refratária ou recorrente, um segundo momento de aumento dos níveis sanguíneos das enzimas pancreáticas, ou o agravamento dos critérios de disfunção orgânica ou sépsis devem motivar a pesquisa de desenvolvimento de complicações locais. Nesta altura, deve proceder-se à realização de TCC e/ou de RM (5). Na TCC, as coleções necróticas caracterizam-se pela presença de detritos não liquefeitos, sendo que o mínimo vestígio destes componentes classifica a coleção como tal. A RM tem sensibilidade superior à TCC na deteção de coleções necróticas, pela melhor definição de imagem de tecidos moles (6). Na RM sem contraste, as áreas de necrose apresentam-se com intensidade inferior ao parênquima pancreático normal e, com a injeção de gadolínio, como áreas de menor intensidade nas fases arterial, venosa precoce e venosa tardia (12). A ecoendoscopia mostrou-se, também, superior à TCC na deteção de material necrótico, pelo que pode complementar o estudo destas coleções (11).

Os CRA vieram clarificar as definições das complicações locais, distinguindo quatro entidades: coleção líquida pancreática aguda, pseudoquisto, coleção necrótica aguda e necrose encapsulada ou WON (2,10).

Outras complicações locais da PA, que não as coleções, são a síndrome de disrupção do ducto pancreático, obstrução biliar, trombose das veias esplénicas ou portal, isquémia da mesentérica, hemorragia major, ascite e derrame pleural (12).

A síndrome de disrupção do ducto pancreático é uma complicação comum da PA, nomeadamente da PN. A CPRE pode ter um papel importante no tratamento desta complicação, através da descompressão por colocação de *stent* (21).

As trombozes venosas esplénica e mesentérica são comuns em casos de PN e são evidentes na TCC como uma hipertrofia das arcadas das veias gastroesofágicas. O risco de hemorragia, por rotura de varizes esofágicas, é baixo, pelo que não está recomendada a esplenectomia profilática, o tratamento com bloqueadores beta, ou a anticoagulação. (21).

Os pseudoaneurismas são pouco frequentes e devem ser abordados com técnicas de embolização radiológicas ou colocação de próteses endovasculares (21).

O síndrome de compartimento abdominal (SCA) está associada a PA grave, de início precoce, e à disfunção multiorgânica, pelo que a identificação destes doentes é de extrema importância para uma abordagem terapêutica atempada. Vários mecanismos podem explicar a hipertensão intra-abdominal em contexto de PA grave nomeadamente o aumento do tamanho do pâncreas por mecanismos inflamatórios, o desenvolvimento de ascite, a presença de coleções líquidas, o edema da parede abdominal secundário à fluidoterapia, a obstrução mecânica do duodeno, que condiciona dilatação gástrica, e a infeção da necrose pancreática. As definições e hipertensão intra-abdominal e SCA variam entre os autores, sendo que HIA é considerada para valores de pressão intra-abdominal (PIA) acima de 12-15 mmHg, e SCA é considerada com valores acima dos 20 mmHg com disfunção multiorgânica de novo ou PIA superior a 25 mmHg (22).

As *guidelines* japonesas recomendam monitorização da PIA nos casos em que ocorreu fluidoterapia excessiva, PA grave, complicações renais ou respiratórias e acumulação de líquido em múltiplas localizações na TCC (23).

A Sociedade Catalã de Gastroenterologia recomenda também a monitorização da PIA em doentes com PA grave, para diagnóstico precoce de HIA e SCA e planeamento da sua abordagem (21).

## **Coleção líquida pancreática aguda**

A CLPA é uma complicação local associada apenas à PEI, ocorrendo nas primeiras quatro semanas de evolução e, geralmente, na fase precoce da doença. Estas coleções tendem a formar-se em espaços retroperitoneais e estão limitadas por planos fasciais. Na TCC, corresponde a uma coleção de líquido sempre de localização peri-pancreática, desorganizada, associada a edema intersticial pancreático, de aparência homogénea, sem encapsulação e sem evidência de necrose. A maioria das CLPA resolve espontaneamente (5).

## **Pseudoquisto**

O PQ é uma formação quística pancreática comum, estando mais frequentemente associada a pancreatite crónica ou a trauma pancreático. Define-se como uma coleção localizada de líquido rico em amilase e outras enzimas pancreáticas, delimitada por uma cápsula fibrosa sem epitélio (5,10,24). Quando contexto de PA, embora raramente, ocorre em doentes com PEI, essencialmente de etiologia alcoólica. É resultado da organização e encapsulação de uma CLPA, quando esta não resolveu no espaço de quatro semanas. Os PQ são tipicamente peri-pancreáticos, mas podem ser pancreáticos em casos especiais de necrosectomia com *leakage* de líquido para a loca cirúrgica, entidade também conhecida por síndrome de disrupção do ducto pancreático (5,10). Na TCC, corresponde a uma coleção líquida, encapsulada por parede inflamatória bem definida, sem evidência de necrose, uniformemente hiperintensa na ponderação T2, e sem componentes sólidos ou detritos no fluido. Pode existir comunicação do PQ com o sistema ductal, que pode ser melhor detetada com CPRM (5,10).

A maioria dos PQ, que se formam em contexto de PA, resolvem espontaneamente e não necessitam de intervenção (5,10).

Podem ocorrer complicações de PQ, dependendo da localização e tamanho deste, nomeadamente, obstrução gástrica (por compressão do estômago ou duodeno), aparecendo sintomas como saciedade precoce e vômitos. Pode ocorrer também estase e obstrução biliar, por compressão da árvore biliar com possível colangite ascendente. Algumas complicações do PQ podem, numa minoria dos casos, ser súbitas e possivelmente fatais, como a infeção, rotura do PQ no trato gastrointestinal, hemorragia digestiva e a rotura do PQ na cavidade peritoneal. Esta última pode levar a irritação da mesma e que, geralmente, requer laparotomia ou laparoscopia exploratória com lavagem da cavidade (2,5).

A inexistência de sintomas ou sintomas ligeiros, e diâmetro igual ou inferior a 4 cm são fatores de bom prognóstico, que indiciam a sua provável resolução espontânea (4).

### **Coleções necróticas agudas**

As CNA ocorrem nas primeiras quatro semanas de evolução de uma PN e caracterizam-se por coleções desorganizadas de fluido, com detritos necróticos, frequentemente múltiplas. Este tipo de coleções ocorre mais frequentemente no pequeno omento e no espaço pararrenal anterior, podendo estender-se inferiormente às paredes laterais da cavidade pélvica. As CNA podem também ter localização pancreática (5,10). Na TCC, apresentam um aspeto loculado, heterogéneo e com quantidades variáveis de líquido e detritos da necrose. É importante referir que são, também, consideradas CNA as coleções líquidas com características de CLPA de localização pancreática, assim como as formações que mostrem atenuação de gordura em TC sem contraste. Também qualquer coleção peri-pancreática em contexto de PN conhecida deve ser considerada CNA, independentemente das suas características imagiológicas (5,10). Cerca de 80 % das CNA evoluem para WON (6).

### **Necrose encapsulada ou *Walled-off necrosis*:**

As coleções WON resultam da organização e desenvolvimento de cápsula de uma CNA em contexto de PN, a partir da quarta semana de evolução da doença. Mais frequentemente têm localização peri-pancreática, mas também podem ser pancreáticas ou ocorrer em ambas as localizações (5,10,24). Tanto na TCC como na RM, existe evidência de cápsula fibrótica e de coleção com componente líquido e não líquido (5,10). Qualquer coleção que ocupe ou substitua o parênquima pancreático é considerada um CNA ou WON, independentemente das características do seu conteúdo (6).

## 5. Abordagem terapêutica à PA

A abordagem do doente com suspeita de PA inclui confirmação do diagnóstico, estratificação da gravidade e início de medidas terapêuticas básicas, nomeadamente: fluidoterapia, analgesia e suporte nutricional (18). A correta avaliação e adequado manuseamento do estado de hidratação requer o estabelecimento de dois acessos endovenosos periféricos e cateterização urinária. Estas atitudes permitem reavaliações constantes e ações terapêuticas imediatas no caso de deterioração clínica (11).

A *American College of Gastroenterology* (ACG) sugere o uso de Lactato de Ringer (LR), sendo que são feitas ressalvas pela *International Associations of Pancreatology* (IAP) quanto ao seu uso em doentes com hipocalémia no quadro inicial (18). Vários estudos associam o LR à diminuição de SIRS (11,13). A ACG recomenda início precoce, nas primeiras 12 a 24 horas, de uma fluidoterapia agressiva. Refere também que o ajuste desta deve ser feito tendo em conta medições em intervalos de 6 horas ou menos, sendo que o BUN é um valor determinante neste ajuste. Valores crescentes de BUN nas primeiras 24 horas são fator de risco independente para mortalidade na PA (18). No entanto, dois ensaios clínicos randomizados mostraram um impacto negativo da infusão de líquidos maciça. Assim, recomenda-se uma infusão de líquidos com o objetivo de normalizar parâmetros clínicos, como frequência cardíaca (FC), a tensão arterial (TA) e o débito urinário (DU), em vez de uma ressuscitação orientada apenas por parâmetros laboratoriais (11,21).

Beger et al. (19) refere que, em doentes com PA grave, a fluidoterapia deve ser inicialmente agressiva (250-350 ml/h nas primeiras 48 horas). Considera como uma resposta ótima à terapêutica a normalização da FC, da TA, DU superior a 50 mL/h, saturação de O<sub>2</sub> do sangue venoso superior a 95 % e défice de bases inferior a 5 mmol/L (19).

As *guidelines* da SEEG recomendam fluidoterapia inicial com LR com velocidade de infusão entre 5 e 10 ml/kg/h, que seja tolerada pelo doente e com reavaliações frequentes (recomendação forte com grau de evidência moderado). Estas *guidelines* recomendam também que a avaliação da fluidoterapia deve ser feita a partir dos seguintes parâmetros: alvos clínicos (FC inferior a 120 bpm, TA média entre os 65 e 85 mmHg, e DU superior a 05-1 ml/kg/h), e alvos laboratoriais (BUN em valores decrescentes, hematócrito inferior a 44 % e valores de creatinina sérica normais no primeiro dia de hospitalização). Em ambiente de UCI, a adaptação da fluidoterapia deve ser guiada por parâmetros de monitorização invasiva como pressão venosa central de 8-12 mmHg, variação de volume sistólico e determinação de volume intratorácico (12).

As *guidelines* japonesas recomendam o uso de LR, com velocidade de infusão de 150-600 ml/h em doentes desidratados ou em choque, e de 130-150 ml/h em doentes sem desidratação. Deve ser feita monitorização cuidada do estado de volémia nos doentes com PA, especialmente naqueles com comorbilidades cardíacas ou renais. Estas *guidelines* recomendam

diminuição e ajuste da fluidoterapia quando estabelecidos valores de Pressão Arterial Média igual superior a 65 mmHg e DU superior a 0,5 ml/kg/h(23).

O tratamento da dor é um pilar essencial na abordagem terapêutica da PA, sendo que múltiplos estudos não mostraram superioridade na eficácia de nenhuma classe analgésica em particular (11,13,23). A anestesia epidural pode ser uma opção valiosa nos casos em que não se atinge controlo analgésico com altas doses de opióides, para além de que pareceu permitir um fluxo arterial aumentado ao pâncreas, no entanto, mais estudos são necessários para comprovar esta observação (11,13).

A Sociedade Catalã de Gastroenterologia recomenda a escalada terapêutica analgésica com paracetamol, metamizol, opiácios fracos e fortes, devendo evitar-se a administração de AINEs (21).

Na PA ligeira, a nutrição oral pode ser reiniciada quando sintomas como náusea, vômito e dor abdominal já não estiverem presentes. Resultados de 15 ensaios clínicos randomizados (ECR) concluíram que as nutrições entéricas ou parentéricas estão associadas a uma menor mortalidade relativamente à não suplementação nutricional. Quando iniciada nas primeiras 48 horas, a nutrição entérica mostrou diminuir, em 11 ECR, a incidência de disfunção multiorgânica, de complicações infetadas da PA e da mortalidade, quando comparada à nutrição parentérica (18).

As *guidelines* da SEEG recomendam o início de nutrição entérica por sonda com nutrição polimérica em todos os doentes com previsão de PA grave que não tolerem alimentação oral após 72 horas de evolução (recomendação forte com alto nível de evidência). Estas *guidelines* recomendam também o início da nutrição com sonda nasogástrica, exceto em casos de instabilidade hemodinâmica, e alteração para via nasojejunal em doentes com intolerância digestiva (recomendação fraca com grau moderado de evidência). Nos casos de intolerância digestiva persistente ou em que não é atingido o objetivo calórico, recomenda-se a alteração para nutrição parentérica (recomendação forte com baixo grau de evidência) (12).

As *guidelines* japonesas consideram nutrição entérica com início na fase precoce da PA grave (preferencialmente nas primeiras 48 horas), sendo que superior a nutrição parentérica total deve ser, sempre que possível, evitada. Alimentação *per os* deve ser reiniciada quando houver melhoria da dor abdominal e se verificarem valores decrescentes das enzimas pancreáticas (23).

## 6. Infecção e decisão de intervenção cirúrgica

Qualquer um dos quatro tipos de coleções pode ser estéril ou infetado, sendo que aqueles associados à PN infetam com mais frequência. A infecção ocorre em cerca de 20 % dos casos de PN e está associada a um aumento da mortalidade de 30 %. Verifica-se, mais frequentemente, entre a segunda e quarta semanas de evolução, essencialmente devido a translocação bacteriana intestinal para as coleções necróticas, sendo que a disseminação bacteriana pode também dar-se através das vias biliares, ou desde o duodeno via ducto pancreático comum (6,11,16). Verifica-se também um aumento de infecções fúngicas, nomeadamente por espécies *Candida*, que estão associadas a mais complicações sistémicas e a uma maior mortalidade (6,11,19).

Hartwig et al. na sua revisão de 2002 acerca da abordagem da infecção da necrose pancreática, reconhece alguns fatores preditivos de infecção em doentes com PN, como o tempo de evolução da doença (sendo a infecção mais comum na fase tardia da PA), a extensão da necrose pancreática (necrose superior a 50 % do parênquima pancreático na TCC), e a gravidade predita pelo *score* de Ranson (16,25).

Em caso de aparecimento de sinais de infecção, como leucocitose e febre, sem foco óbvio de infecção, intolerância alimentar de novo, alteração do estado hemodinâmico e/ou evidência de hemorragia, deve ser realizada TCC para identificação de possível contexto infeccioso (4,6,14). A presença de gás dentro de uma coleção é a única característica imagiológica sugestiva de infecção, no entanto, só se verifica em 12 % a 22 % dos casos, pelo que a sua ausência não exclui infecção das coleções, se esta for clinicamente provável (6). As coleções infetadas podem também exibir gás devido a fístula entérico-pancreática, após CPRE ou colocação de *stent*, não significando obrigatoriamente infecção (5). Apesar disto, este achado é considerado o sinal imagiológico mais fidedigno de necrose infetada (11).

No caso de suspeita imagiológica ou clínica de infecção em doentes com CNA ou WON, está recomendada a realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por imagem (16,26). A PAAF guiada por ecografia ou TC é considerada *gold-standard* para confirmação de infecção no caso de PN, com uma especificidade de 90 %. No entanto, tem 20 a 25 % de falsos negativos, não estando recomendada por rotina na ausência de suspeita clínica ou imagiológica, devido ao risco de induzir infecção numa coleção anteriormente estéril (16,27).

As *guidelines* da SEEG recomendam contra a realização de PAAF de coleções pancreáticas ou peri-pancreáticas por rotina, defendendo que esta só deverá ser realizada se houver suspeita clínica de infecção e se os sinais clínicos e imagiológicos não forem claros (recomendação fraca com baixo grau de evidência) (12).

As *guidelines* japonesas não consideram obrigatória PAAF para comprovar infecção de PN, pelo que dados clínicos e imagiológicos por TC indicam o diagnóstico. Recomendam também que um agravamento de estado geral associado à suspeita de PN infetada, deve ser oferecida DPC ou DTE como método diagnóstico e terapêutico (23).

A maioria dos casos com necrose estéril responde a tratamento conservador, pelo que o adiamento de intervenções cirúrgicas, e até mesmo, evicção das mesmas, previne a infecção nas coleções estéreis (4,21,28).

As *guidelines* ACG não recomendam intervenção cirúrgica numa WON assintomática, dado que frequentemente acabam por se resolver espontaneamente, independentemente do tamanho, localização e extensão (6).

Assim, as indicações primárias para intervenção cirúrgica de uma coleção supõem, segundo a IAP (Tabela 4), deterioração clínica com suspeita de infecção ou infecção confirmada, falência orgânica persistente, obstrução do trato gastrointestinal por efeito massa das coleções, sintomas persistentes, síndrome de disrupção do ducto pancreático (11).

Tabela 4 - Indicações para Intervenção (Radiológica, Endoscópica ou Cirúrgica) em contexto de Pancreatite Necrotizante, adaptado das *guidelines* IAP (11).

Indicações para Intervenção cirúrgica em contexto de Pancreatite Necrotizante
1) Suspeição clínica de, ou necrose infetada documentada com deterioração clínica, preferencialmente após organização das coleções e, se possível, mas não obrigatoriamente, após a quarta semana de evolução.
2) Disfunção orgânica persistente várias semanas após o início da PA, na ausência de necrose infetada documentada, preferencialmente após organização das coleções necróticas, sendo que não é obrigatória confirmação por PAAF.
3) Em caso de Pancreatite Necrotizante Estéril e após organização das coleções, se: a) Obstrução persistente do esvaziamento gástrico, do trato biliar ou intestinal por efeito massa da coleção; b) Sintomas persistentes (dor, mal-estar); c) Síndrome de disrupção do ducto pancreático com sintomas persistentes.

IAP: *International Associations of Pancreatology*; PA: Pancreatite Aguda; PAAF: Punção aspirativa por agulha fina.

Law et al. (29) aponta que as indicações cirúrgicas, em caso de PQ, dependem da presença de sintomas como dor abdominal recorrente, perda significativa de peso, icterícia, obstrução de saída gástrica, e/ou presença e evidência de infecção. Aponta também a fistulização como indicação rara. Não considera a dimensão superior 6 cm uma indicação cirúrgica, embora reconheça que PQ de maiores dimensões possam ser mais vezes sintomáticos. Uma coleção em aumento progressivo de tamanho também não é, por este autor, considerada indicação cirúrgica, alegando que se deverá fazer vigilância até que se desenvolvam sintomas que justifiquem a cirurgia. Na sua revisão, considera importante conhecer o estado bacteriológico das WON, pelo que em caso de WON infetada, esta requer drenagem endoscópica

urgente e desbridamento. Em casos de PN estéril, consideram indicações para tratamento cirúrgico as seguintes situações: dor abdominal refratária, evidência clínica ou imagiológica de obstrução de saída gástrica, obstrução biliar, e ausência de melhora clínica persistente (29).

Algumas indicações raras para intervenção cirúrgica são: Síndrome de Compartimento Abdominal, Hemorragia Abdominal e Isquemia Intestinal. WON assintomáticas não são indicação para intervenção cirúrgica, independente do seu tamanho.

As *guidelines* da SEEG recomendam intervenção invasiva em doentes com PN e suspeita clínica de necrose infetada ou necrose infetada comprovada (recomendação forte com grau baixo de evidência). Recomendam a consideração de intervenções invasivas em doentes com: disfunção multiorgânica persistente ou falência do tratamento durante várias semanas (recomendação fraca com baixo grau de evidência); após falência do tratamento conservador em doentes com necrose estéril e compressão de órgão adjacente ou dor persistente (recomendação fraca com grau baixo de evidência). O planejamento da abordagem deve ser individualizado e deve ter em conta a experiência da Instituição (recomendação fraca com grau moderado de evidência) (12).

Talukdar et al. (28) na sua revisão de 2009 aponta um estudo no qual foi aplicado tratamento com antibioterapia sem intervenção cirúrgica em 16 doentes com PN grave infetada, com sucesso terapêutico em 87,5 % destes, sendo que as duas mortes se deram em doentes com comorbidades cardíacas severas e scores de APACHE II muito altos (28).

No estudo retrospectivo realizado por Isenmann et al. (25) em 2001, foram analisados o tratamento, complicações e *outcome* clínico de 61 doentes com necrose pancreática extensa (superior a 50 % do parênquima pancreático, segundo avaliação por TCC). Foram submetidos a necrosectomia com lavagem fechada do pequeno omento os doentes com PN infetada comprovada por PAAF, necrose estéril e disfunção multiorgânica superior a 72 horas e refratária a cuidados médicos intensivos. Apenas 10 doentes (16 %) responderam com sucesso ao tratamento conservador. Os doentes com PN estéril submetidos a cirurgia apresentaram necessidade mais precoce de intervenção (4,5 dias), enquanto que os doentes com PN infetada foram intervencionados após uma média de 18,5 dias. Cerca de 25 % dos doentes com PN estéril responderam ao tratamento conservador. Assim, reforça-se a ideia de que o tratamento conservador pode mostrar-se menos efetivo quando em casos de PN estéril ou infetada extensa, ou seja, que envolva, na avaliação por TCC, mais de 50 % do parênquima (25).

A Sociedade Catalã de Gastroenterologia assume como indicações para drenagem de uma coleção pancreática ou peripancreática a suspeita clínica ou documentada de necrose infetada com deterioração clínica, a necrose estéril que condiciona obstrução biliar, a presença de sintomas persistentes ( de duração superior a 8 semanas), e a disrupção ductal com sintomas persistente e coleções (21).

Já na sua revisão de 2002, Hartwig et al. (16) reconhece a pancreatite necrotizante infetada (PNI) como indicação primária para intervenção cirúrgica, apontando uma mortalidade de cerca de 100 % quando utilizado apenas o tratamento médico.

As *guidelines* japonesas apontam como melhor indicação para intervenção cirúrgica PN com infecção suspeita ou comprovada acompanhada de agravamento do estado geral (23).

### **“Step-up approach”**

Nos casos de doentes com PNI confirmada por TCC ou PAAF, tem sido corroborada a eficácia de uma “*step-up approach*” (4,12,30).

A “*step-up approach*” refere-se ao uso, primariamente, de técnicas menos invasivas com atraso na utilização, ou até mesmo evicção, de técnicas mais invasivas, tendo em conta a resposta clínica aos tratamentos e a evolução das coleções (6). Assim, procede-se à realização de drenagem percutânea por cateter (DPC) ou endoscópica das coleções infetadas (preferencialmente com DPC com abordagem retroperitoneal no flanco esquerdo) com instituição de antibioterapia. Se necessário, recorre-se a medidas mais invasivas como Necrosectomia Transmural endoscópica (NTE) ou necrosectomia retroperitoneal minimamente invasiva (4,12,30).

Um ECR com 88 doentes, de 2010, mostrou que a disfunção multiorgânica de novo é menos frequente, nos doentes refratários ao tratamento médico otimizado, quando utilizada uma “*step-up approach*” em vez de necrosectomia aberta (12 % *versus* 41 %, p valor = 0,002). No entanto, não mostrou diferenças significativas em relação à mortalidade (19 % *versus* 16 % com p valor = 0,70). Os doentes randomizados à “*step-up approach*” tiveram menor incidência de hérnias incisionais (7 % *versus* 24 % com p valor = 0,03) e de diabetes *mellitus* (16 % *versus* 38 % com p valor = 0,02) (4,12,13).

Van Santvoort et al. (18) comparou a “*step-up approach*” com uso de necrosectomia laparotômica, tendo concluído que a primeira reduz em 29 % a falência multiorgânica.

O estudo PANTER é um estudo randomizado que comparou a realização da necrosectomia tradicional com uma “*step-up approach*”. Neste estudo participaram 88 doentes com PN infetada comprovada. Os principais resultados destes estudos foram, dos doentes randomizados à “*step-up approach*”: 35 % não necessitaram de cirurgia pós-DPC; 60 % realizaram desbridamento retroperitoneal; 33 % foram submetidos a múltiplas técnicas cirúrgicas; necessitaram de um menor número de drenos em relação ao outro grupo. Globalmente, o estudo concluiu que uma maior taxa de complicações *major* ou morte ocorreu no grupo de doentes randomizados à necrosectomia tradicional (70 % *versus* 40 %), assim como uma maior taxa de disfunção multiorgânica, maior necessidade de internamentos em UCI (42 % *versus* 12 %) e uma maior taxa de complicações tardias (como hérnia incisional (24% *versus* 7%), diabetes *mellitus* de novo (38 % *versus* 7 %) e insuficiência pancreática exócrina (33 % *versus* 7

%)». Também os custos diretos se apresentaram inferiores nos doentes randomizados à “*step-up approach*” (27,30-32).

Uma meta-análise de 2013 realizada Mouli *et al.* (30), analisou 8 estudos que incluíram 324 doentes com PNI tratados de forma conservadora (prestação de cuidados intensivos, antibioterapia, fluidoterapia, suporte nutricional com ou sem drenagens), e 4 estudos adicionais nos quais todos os 157 doentes fizeram drenagem das coleções. Os autores concluíram que uma abordagem não cirúrgica foi eficaz em 64 % dos doentes. É de referir que, por vezes, nos casos em que a drenagem com cateter foi capaz de dispensar uma abordagem cirúrgica, pode ser necessária cirurgia para correção de fístula pancreática (30).

Sabo *et al.* (30), na sua revisão de 2015, afirma que, em caso de PNI, deve ser adotada uma “*step-up approach*” e que, em todos os casos de PA grave, a abordagem deve ser multidisciplinar, com recurso a técnicas endoscópicas, drenagens percutâneas e, se necessário, Desbridamento Retroperitoneal Assistido por Vídeo (DRAV) (30).

A meta-análise Cochrane que incluiu 8 ECR e 306 doentes, concluiu que uma “*step-up approach*” se mostrou melhor em termos de complicações e custos médios associados à doença (12).

A Sociedade Catalã de Gastroenterologia reconhece a elevada mortalidade associada a intervenções cirúrgicas nas primeiras duas semanas de evolução da doença, pelo que aponta uma “*step-up approach*” e o adiamento de técnicas invasivas como a melhor abordagem em casos que requerem intervenção (21).

As *guidelines* da SEEG recomendam a utilização as técnicas DPC ou DTE como primeira linha em caso de necrose pancreática e /ou peri-pancreática infetada ou suspeita desta, e que a decisão entre as técnicas deve ter em conta a localização da lesão e experiência do centro em causa (12).

As *guidelines* japonesas recomendam que, em caso de PNI, DPC e DTE devem ser opções de primeira linha e, caso não haja resolução das coleções, deve ser realizada NTE ou DRAV (23).

O *Dutch Pancreatitis Study Group* mostrou que uma abordagem com DPC seguida, se necessário, de necrosectomia retroperitoneal minimamente invasiva é uma melhor opção terapêutica do que a necrosectomia via aberta tradicional em doentes com PNI, para além de que mostrou resultar em menos disfunção orgânica de novo (33).

## **Timing da intervenção cirúrgica**

Em contexto de complicações locais da PA, se necessária intervenção cirúrgica, esta deve ser realizada na fase tardia da doença (18,20,27,28,33).

Jeffrey *et al.* (27) na sua revisão sistemática, apoia a recomendação de que as medidas invasivas devem ser adiadas para após as duas semanas de evolução do quadro, em doentes

com necrose pancreática. Apontam um ECR com 50 doentes sujeitos a necrosectomia que revelou uma taxa de mortalidade de 50 % para os que a realizaram precocemente, e de 30 % no grupo que foi submetido a necrosectomia após duas semanas de evolução da doença. Um segundo estudo mostrou diferenças relativas à mortalidade entre cirurgia precoce, intermédia (na terceira e quarta semana de evolução) e tardia, com taxas de mortalidade de 75 %, 45 % e inferior a 10 %, respetivamente. Posteriormente, uma revisão sistemática com onze estudos, apoiou estas conclusões relativas à relação da mortalidade com o *timing* de intervenção cirúrgica.

A revisão sistemática feita por Joshua *et al.* (4) conclui que uma vez comprovada a infeção da WON, a intervenção cirúrgica deve ser adiada até à terceira/quarta semana de evolução de forma a permitir delimitação do tecido pancreático viável e necrótico. Apontam, no caso de necessidade de intervenções numa fase mais precoce da doença, a realização de drenagens por via percutânea ou endoscópica como terapêutica de ponte para um tratamento mais definitivo. (4).

Brendan *et al.* (6) na sua revisão afirmam também que, caso necessária intervenção, esta deve ser adiada, sempre que possível, para após as quatro semanas de evolução do quadro, para que as coleções se organizem.

Trikufanathan *et al.* (11), na sua revisão sistemática de 2019, aponta que as *guidelines* atuais recomendam o atraso de intervenção cirúrgica pelo menos três a quatro semanas após o início os sintomas. Referem a exceção primária a esta recomendação que é o SCA, no qual a intervenção cirúrgica com fasciotomia primária é *life-saving*. Outras exceções à referida recomendação são perfuração de víscera, hemorragia severa não controlável por intervenção angiográfica, e enfarte intestinal isquémico.

Na sua revisão de 2002, Hartwig *et al.* (16), recomenda o adiamento de intervenções cirúrgicas, no caso de PNI e sempre que possível, para uma fase tardia da doença, após organização e delimitação das coleções, admitindo que esta prática reduz o risco de hemorragia peri-operatória e de insuficiência pancreática pós-operatória.

As *guidelines* da SEEG, a Sociedade Catalã de Gastroenterologia e as *guidelines* japonesas recomendam o adiamento de qualquer intervenção para as quatro semanas de evolução do doente, sempre que o doente o possa tolerar (12,21,23).

## **Antibioterapia em contexto de Pancreatite Aguda**

Hartwig *et al.* (16) na sua revisão de 2002, reconhece o papel da antibioterapia profilática na prevenção de infeção em doentes com PN, admitindo que esta reduz a necessidade de intervenção cirúrgica e a mortalidade. Apontam uma meta-análise que incluiu 8 ECR que revelou benefício na utilização de antibioterapia profilática, no entanto, notaram-se vantagens muito limitadas nos doentes com PA grave.

Bechien *et al.* (20) faz referência a dois ECR duplamente cegos que verificaram a falta de benefício na utilização de antibioterapia profilática em contexto de PN. Sublinham ainda o papel preponderante da aquisição de infeções extra-pancreática em ambiente hospitalar na deterioração clínica destes doentes.

Atualmente, a antibioterapia profilática não está indicada em contexto de PN (4,19-21). Dois ECR duplamente cegos e uma meta-análise Cochrane publicada em 2010 não mostraram vantagens na utilização de antibioterapia profilática em contexto de PN (26).

O tratamento com antibioterapia deve ser prescrito, em contexto de PA, se presente necrose infetada confirmada por PAAF ou por TC (4,19-21). Nestes, a antibioterapia pode ser a única medida necessária para a resolução da necrose pancreática infetada (11,18). A necrose estéril confirmada por cultura negativa do aspirado por PAAF eco ou TCguiada e/ou clínica estável não devem, preferencialmente, ter abordagem cirúrgica, nem têm indicação para antibioterapia (4). Após realização da PAAF, o aspirado deve ser examinado para coloração *Gram*, e devem ser feitas culturas para determinar o antibiótico mais adequado a instituir, no entanto pode ser iniciada antibioterapia empírica enquanto se aguardam estes resultados (15). Os microorganismos mais comumente responsáveis por esta infeção são *E. coli*, *Bacteroides species*, *Klebsiella species*, *S. faecalis* e também microorganismos *Gram*-positivos como *S. epidermidis* e *S. aureus*. Os antibióticos Imipenem e Ertapenem mostraram boa penetração pancreática com níveis superiores concentração mínima inibitória, para a maioria das bactérias implicadas, após uma única administração endovenosa, pelo que podem ser uma opção para o tratamento empírico (4). Também os antibióticos quinolonas, metronidazole e cefalosporinas em alta dose atingem boas concentrações pancreáticas, pelo que podem também ser uma opção. A duração da antibioterapia não está especificada em nenhuma das *guidelines*, pelo que é comumente suspensa 48 horas a pós a remoção do último cateter, se as culturas se mantiverem negativas, e tendo em conta critérios bioquímicos, imagiológicos e de melhoria clínica (12).

Num ECR duplamente cego, multicêntrico controlado por placebo a utilização de probióticos provou poder contribuir para desfechos fatais, pelo que a sua utilização não está recomendada na prevenção de infeções em contexto de PA (20).

As *guidelines* da SEEG recomendam contra o uso de antibióticos ou probióticos como profilaxia de complicações infecciosas em contexto de PN (recomendação forte com nível alto de evidência). Estas *guidelines* recomendam uso de antibióticos dirigidos a bactérias do TGI e adaptação do regime terapêutico quando cultura e antibiograma estiverem concluídos, em doentes com infeção suspeita ou comprovada (recomendação forte com baixo nível de evidência) (12).

As *guidelines* japonesas não recomendam a utilização de antibioterapia profilática em contexto de PA ligeira, no entanto, reconhece algum benefício na utilização desta, nas primeiras 72 horas de evolução, no contexto e PA severa e PN. Referem que antibioterapia

profilática não deve ser empregue num período superior a duas semanas pelo risco aumentado de infeções fúngicas (23)

## 7. Técnicas Endoscópicas e Cirúrgicas Minimamente Invasivas

A abordagem tradicional às coleções da PA tem sido largamente substituída por técnicas endoscópicas e cirúrgicas minimamente invasivas, por estas condicionarem um menor risco de *stress* peri-operatório, de disfunção multiorgânica de novo, e de complicações a longo prazo como fístulas, insuficiência pancreática endócrina e exócrina e hérnias incisionais.

Windsor *et al.* (11) classificou as necrosectomias minimamente invasivas segundo o método de visualização em abertas, radiológicas, endoscópicas e híbrida. Classificou-as também segundo a via de abordagem em *per oral*, transpapilar, transmural, percutâneo retroperitoneal e percutâneo transperitoneal. Atualmente, abordagem preferida é a de Drenagem transmural endoscópica (DTE) ou Drenagem Percutânea por Cateter (DPC) via retroperitoneal em primeira linha, seguidas de necrosectomia cirúrgica minimamente invasiva (11).

Em relação às várias opções de necrosectomia, a SEEG sugere que as cirurgias minimamente invasivas devem ser preferidas à necrosectomia laparotômica tradicional (recomendação fraca com moderado grau de evidência). Recomendam também que, na ausência de melhoria clínica, a NTE ou a VDAR devem ser preferidas à abordagem laparotômica como próximo passo terapêutico, tendo em conta a localização da WON e a experiência da Instituição em causa (recomendação fraca com baixo grau de evidência) (12).

### Drenagem endoscópica Transpapilar

A drenagem de PQ de pequenas dimensões e que comunicam com o ducto pancreático principal pode ser realizada por via endoscópica transpapilar, aquando a realização da CPRE (29,33). Villman *et al.* (33) considera que esta deve ser a primeira linha de drenagem destas coleções. Esta técnica envolve a colocação de *stent* na coleção, ou no local de defeito de esvaziamento do ducto, de forma a evitar fluxo em direção à coleção. Em relação à DTE, esta técnica representa, nestas situações, um menor risco de hemorragia e perfuração acarretando, no entanto, um risco aumentado de lesão pancreática induzida por *stent*. Para além disto, tem a desvantagem de apenas permitir a colocação de drenos de muito pequeno calibre (29).

### Drenagem Transmural Endoscópica

DTE de uma WON pressupõe a criação de uma fístula entre a coleção em causa e o trato gastrointestinal. Esta comunicação pode ser obtida através da colocação guiada por endoscopia, fluoroscopia ou ecoendoscopia de *stents* plásticos ou metálicos. O resultado do procedimento é, mais frequentemente, uma quistogastrostomia (QGT), no caso da comunicação da coleção se dar com o lúmen gástrico, ou uma quistoduodenostomia (QDT), no caso a comunicação da coleção se dar com o lúmen duodenal (6). A criação da comunicação da coleção com o lúmen

gastrointestinal é realizada com passagem de agulha e fio-guia através da parede gástrica ou duodenal, com posterior dilatação de balão, seguida de colocação de múltiplos cateteres duplos *pigtails* ou, em alternativa, de único *stent* metálico de grande calibre. Os *stents* devem percorrer todo o trajeto desde o lúmen gastrointestinal ao lúmen da coleção. Opcionalmente, este procedimento pode ser seguido de colocação de cateter transnasal para irrigação intermitente da coleção, pós-DTE (6,34). Preferencialmente, recomenda-se a utilização de ecoendoscopia com *doppler*, já que esta permite visualização da vascularização do trajeto a puncionar, a distinção entre PQ e WON e a deteção de possível pseudoaneurisma (6,11,34).

DTE não guiada por ecoendoscopia mostrou-se eficaz em 95 % dos casos e com menos de 5 % de efeito adversos. No entanto, em caso de coleções que não causam compressão extrínseca do lúmen GI (mais frequentemente, coleções da cauda do pâncreas), recomenda-se a utilização de ecoendoscopia na DTE. Também nos casos em que se espera uma punção difícil, em que existe coagulopatia ou trombocitopenia, varizes ectópicas documentadas no local da punção, de DTE anterior falhada e de hipertensão portal com suspeita de circulação abdominal colateral, está recomendada uso de ecoendoscopia com *doppler* (29,33).

As *guidelines* da SEEG recomendam que DTE que utiliza ecoendoscopia deve ser preferida à DTE convencional aquando da drenagem transmural endoscópica primária (recomendação forte com grau moderado de evidência) (12). Estas *guidelines* sugerem também que, aquando da drenagem de WON por DTE, uma drenagem transpapilar do ducto pancreático principal não deve ser rotineiramente realizada (recomendação fraca com baixo grau de evidência), embora num estudo se tenha verificado melhores resultados com esta técnica em doentes com síndrome de disrupção do ducto pancreático parcial (12).

A Sociedade Catalã e Gastroenterologia sugere que, idealmente, as coleções sujeitas a drenagem/desbridamento endoscópico não devem distar mais do que 1 cm da parede digestiva, e que deve ser feita uma vigilância à vascularização da coleção (21).

A DTE é uma técnica válida tanto para PQ como para WON apenas de localização adjacente à parede gástrica ou duodenal, sendo que estas são as localizações mais frequentes destas coleções. O sucesso é maior para o tratamento do PQ com (94 % *versus* 63 %). O tempo de internamento é superior e as taxas de complicação são mais altas quando DTE em contexto de WON. O sucesso da DTE depende da distância entre a parede gástrica ou duodenal e a WON (6).

A Técnica de Múltiplos Acessos consiste na criação de mais que um acesso à coleção por via endoscópica, possibilitando maior saída de material necrótico da coleção, acessos alternativos para realização subsequente de NTE e menor necessidade de intervenções repetidas (11).

É necessário imagiologia de *follow-up* para documentação da diminuição do tamanho da coleção, presença e localização detritos necróticos na coleção, desenvolvimento de

complicações imediatas (como hemorragia, infecção, perfuração, entre outras) e verificação da posição correta do *stent* (6).

As *guidelines* de SEEG recomendam a realização de exames de imagem após procedimento invasivo de drenagem de WON, baseado em achados clínicos ou em caso de se planejar futura intervenção (recomendação fraca com baixo grau de evidência). Reconhecem a TCC como método de eleição nesta avaliação (12). Estas *guidelines* recomendam a remoção dos drenos quando o efluente ser claro, numa quantidade inferior a 50 ml em 24 horas e não houver evidência de fístula pancreático-cutânea (12).

## Necrosectomia Transmural Endoscópica

Uma necrosectomia endoscópica, através de uma abordagem transgástrica ou transduodenal, representa uma forma menos invasiva deste procedimento. Esta é um exemplo de cirurgia endoscópica transluminal por orifício natural/*natural orifice transluminal endocopy surgery* (NOTES), pelo que pode ser realizada com recurso apenas a sedação consciente (31).

Uma NTE pode ser necessária, nos casos em que a DTE não se mostra suficiente para a resolução das coleções, por representar um processo de desbridamento mecânico dos detritos necróticos presentes nas coleções. Assim, a NTE apresenta-se mais frequentemente como um procedimento secundário no contexto de “*step-up approach*”, embora possa ser usada como abordagem inicial a WON (11,12).

No que diz respeito à relação entre a percentagem de componentes sólidos numa WON e a necessidade de NTE, um estudo conduzido na Índia que envolveu 43 doentes, concluiu que nas WON com menos de 10 % de componente sólido, foi necessária apenas uma DTE, enquanto que as WON com 10 % a 40 % de componente sólido necessitaram de duas ou mais sessões de DTE, e, por fim aquelas com componente sólido superior a 40 % requereram NTE ou necrosectomia aberta (33). Villman *et al.* (33) propõe, dependendo da quantidade de debrís sólidos dentro de uma coleção, diferentes técnicas endoscópicas (Tabela 5).

Tabela 5: Proposta de Villman et al.(33) das indicações para as diferentes técnicas endoscópicas.

Coleções com <20 % de componentes sólidos	1) DTE com colocação de 1 a 2 DPS ou LAMS; 2) Drenagem Endoscópica transpapilar se envolvimento do ducto pancreático.
Coleções com 20-50 % de componentes sólidos	1) Colocação de LAMS; 2) DTE com mais de 2 DPS em acesso único ou múltiplos acessos com ou sem drenagem transmural por sonda nasoquística.
Coleções com > 50 % de componentes sólidos	1) NTE; 2) DTE com mais de 2 DPS em acesso único ou múltiplos acessos ou LAMS com ou sem drenagem transmural por sonda nasoquística com ou sem DPC dependendo do tamanho, localização e conteúdo.

DTE: Drenagem Transmural Endoscópica; DPC; Drenagem Percutânea por cateter; DPS: *Double pigtail stent*; LAMS: *lummen apposing metal stents*.

Em relação à dilatação da QGT ou QDT para colocação de *stent* para realização de NTE, as *guidelines* da SEEG recomendam que esta deve ser feita por balão, começando pelos 6-8mm, aumentando-se o seu diâmetro nos dias seguintes à DTE até à colocação de *stent* (recomendação fraca com baixo grau de evidência) (12).

Em doentes que não se encontram sob antibioterapia aquando da intervenção, esta deve ser iniciada por via endovenosa, sendo que a penicilina, quinolonas, ou carbapenemos são as classes recomendadas. Posteriormente, a antibioterapia deve ser ajustada tendo em conta os resultados da análise microbiológica do aspirado (29).

As *guidelines* da SEEG recomendam o uso de um gastroscópio terapêutico aquando da realização de NTEs secundárias (recomendação fraca, com baixo grau de evidência), assim como a insuflação com CO<sub>2</sub> em vez de ar para reduzir o risco de embolismo gasosos (recomendação forte, com baixo grau de evidência) (12).

A Técnica Transluminal de Múltiplos Acessos (TTMA) (*multiple transluminal gateway technique*) foi proposta por Varadarajulu *et al.* e corresponde à criação de dois trajetos de comunicação através da parede gástrica com a coleção. Um dos trajetos serve para colocação de uma sonda nasoquística para irrigação da coleção, enquanto que o outro permite uma maior drenagem da mesma. No estudo retrospectivo inicial para esta técnica em doentes com WON sintomática, verificou-se uma maior probabilidade estatisticamente significativas de sucesso terapêutica em relação à técnica com QGT única (92 % *versus* 52 %, p valor = 0,01). No entanto, são necessários estudos prospetivos que comprovem estes resultados (12,33).

As *guidelines* da SEEG sugerem a realização de NTE com um único acesso, referindo que se deve considerar a TTMA para coleções WON múltiplas ou superiores a 12 cm, ou em caso de resposta terapêutica incompleta após NTE de acesso único (recomendação fraca com baixo grau de evidência) (12).

Outras inovações relativas ao material utilizado neste procedimento são o desenvolvimento de *stents* especificamente desenhados para drenagem de coleções pancreáticas, como o *stent* AXIOS® (Xlumina Inc., Mountain View, CA) e Nagi® (Taewoong Medical Co, Gyeonggi-do, South Korea). Estes *stents* almejam uma melhor fixação e prevenção da migração dos mesmos, contudo ainda não foram incluídos em estudos prospetivos, pelo que as suas vantagens não estão demonstradas (34).

Deve ser realizado controlo imagiológico por TC com avaliação dos mesmos parâmetros referido para pós-DTE. É de referir que o objetivo destas intervenções é a resolução de quadros sintomáticos significativos e não uma resolução imagiológica completa (6).

Um estudo randomizado do *Dutch Pancreatitis Study Group*, realizado em 2012, comparou a utilização de necrosectomia aberta com NTE e concluiu que os doentes do segundo grupo apresentavam uma menor resposta inflamatória pós-procedimento e melhores *outcomes* clínicos (tendo em conta critérios como disfunção orgânica, fístula enterocutânea,

complicações a longo prazo, diabetes *mellitus* e insuficiência pancreática exócrina de novo) (30).

As *guidelines* da SEEG recomendam a remoção de cateteres LAMS quatro semanas após o procedimento para prevenir complicações relacionadas com o mesmo, assim como estadia a longo prazo de DPS em doentes com síndrome de disrupção do ducto pancreático (recomendação forte com baixo grau de evidência) (12). Para além disto, recomendam também que CPRM *secretin enhanced* do ducto pancreático principal deve ser realizada antes a remoção do stent após DTE e WON (12).

## Drenagem Percutânea por Cateter

A colocação guiada por TC ou ecografia de um dreno percutâneo pode ser uma medida terapêutica primária ou adjuvante a um tratamento endoscópico. É realizada irrigação da coleção através do cateter, e este pode ser manipulado, recolocado ou aumentado de tamanho conforme as reavaliações imagiológicas e a evolução clínica do doente. Se a coleção não for claramente visível por ecografia devido às suas pequenas dimensões, pode ser preferida uma colocação guiada por TC. Sempre que possível, deve ser preferida uma abordagem retroperitoneal (6,11,12). Neste procedimento, é sempre preferida uma via retroperitoneal pelos flancos devido ao menor risco de infeção da cavidade peritoneal, menor risco de lesão entérica, e possibilidade de criar acesso para posterior DRAV ou *sinus tract endoscopy*, se necessária a sua realização (6,11,12). Assim, a DPC é a melhor opção para coleções dos flancos, ou da cavidade pélvica que sem estendem profundamente no espaço retroperitoneal, sendo que pode ser seguida de DRAV ou de *sinus tract endoscopy*, caso não haja resolução das mesmas (11). Os cateteres colocados do tipo *pigtail*, usando a técnica de Seldinger variam em calibre desde 8 a 28 French, sendo que se pensa que cateteres acima de 14 acarretam um menor risco de obstrução (12). Esta técnica tem cerca de 40 % de falência terapêutica, principalmente devido à incapacidade de drenar componentes não líquidos das coleções, apesar da utilização de drenos de grande calibre. Outras desvantagens são o desenvolvimento de fístulas pancreático-cutâneas que ocorrem em cerca de 20 % dos doentes, e a introdução de ar na coleção com posterior dificuldade no diagnóstico de infeção e diminuição da qualidade da ecoendoscopia. Assim, recomenda-se a realização da drenagem percutânea após as intervenções endoscópicas, mesmo que no mesmo dia (6).

A aplicação desta técnica foi primariamente descrita por Freeny *et al.* em 1998, com a colocação de cateteres guiada por TC, em 34 doentes com PNI confirmada por PAAF e sépsis, sendo que nenhum deles tinha necrose pancreática confinada à cabeça. Foram utilizados cateteres desde 10 French a 28 French, tendo, na maioria dos casos, sido usados cateteres acima dos 22 French. Os cateteres foram deixados colocados por um período de cerca de três meses, tendo-se obtido os seguintes resultados: 25% dos doentes desenvolveu fístula pancreático-cutânea com necessidade de correção cirúrgica; em 50 % dos doentes, as coleções

pancreáticas resolveram sem intervenções invasivas subsequentes, sendo que os restantes necessitaram de cirurgia; a mortalidade foi de 12 % e por falência multiorgânica (27).

Assim, na sua revisão de 2012, Easler *et al.* (27) concluiu que a DPC é utilizada em fases mais precoces da doença quando comparada à NTE, tendo um papel adjuvante no tratamento de doentes mais críticos, como meio de descomprimir coleções necróticas infetadas, enquanto se protelam medidas invasivas mais definitivas. A taxa de sucesso da DPC é de 50 %, e a sua principal complicação *major* é o desenvolvimento de fístula pancreático-cutânea.

De Waele *et al.* (22) aponta a DPC como a técnica mais eficaz para reduzir volume intra-abdominal, podendo ter especial interesse em doentes com PA e SCA. A diminuição do tamanho das coleções em 75 % em 2-3 semanas após DPC tem valor preditivo no sucesso de resolução das coleções pós-DPC (30).

### ***Sinus tract endoscopy***

Este procedimento consiste na dilatação do trajeto do cateter colocada durante a DPC, seguida de irrigação/lavagem da cavidade com posterior aspiração. É realizada com recurso a nefroscópio através de um acesso largo. No final do procedimento, é instalado um sistema de lavagem contínua com sonda de instilação de baixo calibre e dreno de grande calibre. Esta técnica também pode ser realizada com endoscópio flexível que permite um acesso mais fácil a coleções profundas. No entanto, a falta de rigidez deste utensílio limita o processo de desbridamento, diminuindo a eficácia da necrosectomia (11).

### **Desbridamento Retroperitoneal Vídeo-assistida**

O DRAV é uma opção terapêutica no caso em que as coleções não resolvem após NTE, ou não são acessíveis a ela por se localizarem inferior e retroperitonealmente. Esta é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva que consiste na inserção de, mais frequentemente, um cistoscópio, ao longo de um dreno percutâneo previamente colocado na coleção. De seguida, são usados vários instrumentos para o desbridamento do tecido necrótico. Esta técnica permite também a colocação de novos drenos sob visualização direta da cavidade.

Enquanto que as coleções centralmente localizadas são acessíveis por via endoscópica, aquelas que se estendem inferiormente para o espaço retroperitoneal e pélvico, particularmente do lado esquerdo, podem requerer outras abordagens. Nestes casos, e naqueles em que uma intervenção em fase precoce (antes da organização da coleção em WON) da doença é necessária por sépsis ou deterioração clínica, outras técnicas podem ser utilizadas, tais como a DPC e DRAV.

Assim, tendo em conta as técnicas minimamente invasivas e as *guidelines* da ACG e da *International Association of Pancreatology* (IAP), uma “*step-up approach*” é compatível com realização de DTE ou DPC como técnicas preferenciais de primeira linha e, caso ocorra falência em controlar os sintomas ou infeção, realização de NTE ou DRAV. Num cenário onde todas estas

medidas se mostraram insuficientes, deve ser equacionada realização cirurgia por laparoscopia ou laparotomia (6).

Jeffrey *et al.* (27) conclui que a maior vantagem de uma abordagem retroperitoneal é a diminuição da contaminação peritoneal, com diminuição dos internamentos nas UCI e da duração dos internamentos. Apontam algumas limitações deste procedimento, nomeadamente uma visualização limitada e a incapacidade de detetar lesões intestinais ou de realizar outros procedimentos simultaneamente.

Trikudanathan *et al.* (11), na sua revisão, considera bem estabelecido, atualmente, que uma abordagem minimamente invasiva via retroperitoneal induz uma menor resposta inflamatória pós procedimento e um menor risco de disfunção orgânica em doentes com PN infetada. No entanto, tanto DPC como a VARD apresentam um alto risco de desenvolvimento de fístulas pancreático-cutâneas e entero-cutâneas (até 35 %) (11).

## Desbridamento Cirúrgico Laparoscópico

O desbridamento laparoscópico *hand-assisted* consiste no uso de uma porta que permita a entrada da mão do cirurgião na cavidade abdominal para desbridamento, com recurso a mais duas portas laparoscópicas adicionais. Parek descreveu o desbridamento laparoscópico *hand-assisted*, aplicando-o a um grupo de 16 doentes, entre os quais 50 % tinha múltiplos locais de necrose retroperitoneal e 18 % tinha realizado drenagem percutânea guiada por imagem anteriormente. Desta experiência, resultou uma mortalidade de 13 % e um tempo de internamento médio de 16 dias, para além de uma grande taxa de desenvolvimento de fístulas pancreáticas (76 %).(27)

Quando comparada a NTE, Jeffrey *et al.* (27) aponta algumas vantagens de uma abordagem laparoscópica às coleções decorrentes de PA, nomeadamente o facto de ser um procedimento de intervenção única, que possibilita a remoção da totalidade de tecido inviável e que permite a criação de anastomoses quistoentéricas de largo diâmetro (2 a 3 cm).

Uma abordagem robótica permite visão estereotáxica, com melhoria da destreza e alcance na movimentação dos instrumentos.

Mathew *et al.* (32) realizou um estudo retrospectivo que incluiu 28 doentes submetidos a necrosectomia pancreática laparoscópica. Sete dos doentes tinha WON com dor abdominal recorrente, distensão abdominal e febre ou arrepios detetados no seguimento após recuperação inicial da PA. Os restantes 21 tratava-se de doentes estáveis, em recuperação na UCI, sendo que 10 destes realizaram DPC ecoguiada antes de serem submetidos a este procedimento. A cirurgia foi realizada entre os 22 e 35 dias de evolução da doença. Em caso de CNA, foram preferidas abordagens retrogástricas que podem ser transgastrocólica ou transmesocólica/fracólica, sendo que a primeira é preferida quando existe necrose da cabeça ou corpo do pâncreas e foi utilizada em 21 doentes. Nos casos de WON preferiram-se abordagens transgástricas e intracavitárias, sendo que a primeira foi usada em 4 doentes, e a segunda foi

utilizada em apenas 1 doente. A abordagem intracavitária distingue-se por haver fixação da parede gástrica anterior à parede abdominal. Considera o seu procedimento seguro em caso de PN e PN infetada, sendo que mostrou diminuir as complicações maior e a mortalidade nestes casos (32).

## Técnicas Combinadas

A terapia de dupla modalidade (TDM) refere-se à realização de DPC seguida imediatamente de DTE. Ross *et al.* (27) realizou um estudo retrospectivo da aplicação desta terapia em 15 doentes. As intervenções foram realizadas cerca de um mês após o aparecimento dos sintomas, sendo que a média de substituição dos cateteres foi de 5 vezes, com uma permanência dos mesmos durante uma média de 80 dias. O tempo médio para resolução das coleções necróticas foi de 2 meses. No seguimento, não se verificaram mortes, não foram necessárias cirurgias nos 6 meses seguintes e não houve desenvolvimento de fístulas pancreáticas. Um posterior estudo retrospectivo maior, e que incluiu estes mesmos doentes na sua análise, comparou o uso de uma terapia de dupla modalidade com a realização de DPC isoladamente, tendo concluído o seguinte: os doentes do primeiro grupo obtiveram internamentos de menor duração (16 *versus* 39 dias), um menor número de intervenções e drenos necessários, e um menor número TCs de seguimento (8 *versus* 4); não se verificaram diferenças na mortalidade entre os dois grupos (27).

Num centro que utilizou a DPC como terapêutica de primeira linha, a adição sistemática de DTE num contexto de TDM, mostrou reduzir significativamente o tempo de internamento e tempo de drenagem externa das coleções. Apesar de parecer promissora, esta modalidade de TDM não parece ser a ideal para coleções localizadas posteriormente ao estômago ou duodeno, pelo que optar por DTE/NTE com DPC adjuvante poderá ser a melhor opção nesses doentes. A utilização de VARD adjuvante pode ser a solução para pacientes com coleções refratárias ao tratamento anterior (11). Assim, Trikunadathan *et al.* (11) concluiu que uma abordagem multidisciplinar e algorítmica, tendo em conta a localização e qualidade das coleções é a que produz melhores resultados.

As *guidelines* da SEEG sugerem a consideração de realização de drenagem percutânea e endoscópica concomitante em doentes com WON com extensão às goteiras paracólicas pélvicas (recomendação fraca com baixo nível de evidência) (12).

## 8. Desbridamento Cirúrgico por via aberta

A necrosectomia por via laparotômica encontra-se associada a uma elevada e proibitiva morbimortalidade. Neste sentido, esta opção terapêutica deve ser bem discutida, e adiada, no mínimo três a seis semanas para permitir que a coleção se organize e que, assim, se consiga um desbridamento mais completo com menor risco de hemorragia. No entanto, verificou-se, no estudo PANTER que as diferenças do risco de hemorragia, desenvolvimento de fístula, e taxa de morbimortalidade entre um desbridamento cirúrgico e a “step-up approach” minimamente invasiva, embora a favor do segundo grupo, não foram estatisticamente significativas.

As indicações válidas para este procedimento cirúrgico numa fase precoce da doença são hemorragia, SCA e isquémia intestinal (30).

Sabo *et al.* (30), na sua revisão de 2015, assim como Geri *et al.*, (24) afirma que um desbridamento cirúrgico deve ser reservado para os casos em que as técnicas menos invasivas não tiveram sucesso ou não puderam ser utilizadas, como por exemplo se presente choque séptico que requer desbridamento rápido e completo para resolução de infeção intra-abdominal (24,30).

Trikudanthan *et al.* (11), na sua revisão de 2019 faz referência a um estudo que envolveu análise de 8 hospitais de diferentes países e de 1980 doentes que concluiu que existe um menor mortalidade entre doentes e alto risco que são sujeitos a técnicas minimamente invasivas em relação àqueles submetidos a necrosectomia via laparotômica. No entanto, continuam a admitir um conjunto de indicações para esta cirurgia como Síndrome Compartimental Refratário, Perfurações de víscera, Isquémia intestinal, e falência da “step-up approach”. Algumas indicações a este procedimento cirúrgico também podem ser válidas numa fase tardia da doença, tais como Fístula quistoentérica ou pancreático-cutânea persistente, Pancreatite crónica por síndrome de disrupção do ducto e obstrução intestinal (11).

Nos casos de SCA está indicado a laparostomia. Alternativas a este método é a realização de incisões subcostais, bilateralmente, ou a realização de três incisões na pele que permitam fasciotomia da linha alba sem lesar o peritoneu. As três técnicas mostraram-se efetivas em reduzir a PIA (22).

As *guidelines* japonesas recomendam tratamento cirúrgico de SCA quando PIA superior a 20 mmHg e quando disfunção de algum órgão ocorre (23).

Hartwig *et al.* (16) recomenda, com base na sua prática, a técnica de necrosectomia combinada com lavagem contínua retroperitoneal fechada, mostrando que quando aplicada a 35 % dos 121 doentes, entre 1993 e 2001, verificou-se uma taxa de sucesso de 83%,

desenvolvimento de fístula de 19 % dos doentes tratados cirurgicamente e uma mortalidade destes de 21,4 %.

A necrosectomia aberta tradicional acarreta um elevado risco de complicações, insuficiência pancreática a longo prazo e morte (11 %-39 %) (33).

## 9. Conclusão

Relativamente à abordagem terapêutica das complicações locais da PA, os vários estudos e *guidelines* recomendam antibioterapia, intervenções endoscópicas ou cirúrgicas, escalada terapêutica dessas abordagens e o *timing* de realização. No entanto, devido à complexidade dos casos de PA em que se desenvolvem este tipo de complicações e a sua variabilidade, as decisões terapêuticas devem ser individualizadas e multidisciplinares.

Tanto as *guidelines* da SEEG, como as japonesas não recomendam o uso de antibióticos ou probióticos como profilaxia de complicações infecciosas em contexto de PN. Estas *guidelines* recomendam a utilização de antibióticos dirigidos a bactérias do TGI, com adaptação do regime terapêutico quando cultura e antibiograma estiverem concluídos, em doentes com infeção suspeita ou comprovada (recomendação forte com baixo nível de evidência) (12,23).

As *guidelines* da SEEG, da Sociedade Catalã de Gastroenterologia e as japonesas recomendam, sempre que possível, o adiamento de qualquer intervenção para as quatro semanas de evolução da doença (12,21,23).

Relativamente às indicações para intervenções endoscópicas e cirúrgicas das coleções, as três *guidelines* anteriormente reconhecem os casos de PN com suspeita clínica de necrose infetada ou necrose infetada comprovada como indicação principal, principalmente quando associada a deterioração do estado clínico (12,21,23). Outras indicações como obstrução biliar ou de outros órgãos por compressão extrínseca pelas coleções, persistência dos sintomas por um longo período, ou disfunção orgânica persistente apesar de tratamento médico otimizado são também válidas (12,21,23).

A Sociedade Catalã de Gastroenterologia, as *guidelines* SEEG e japonesas reconhecem a elevada mortalidade associada a intervenções cirúrgicas numa fase precoce da doença, pelo que validam uma “*step-up approach*” e o adiamento de técnicas invasivas como a melhor abordagem em casos que requerem intervenção, considerando que a DPC e DTE devem ser opções de primeira linha e, caso não haja resolução das coleções, deve ser realizada NTE ou DRAV (12,21,23).

## Referências Bibliográficas

1. Johnson C, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *Br Med J*. 2014;349(3):4859.
2. Upchurch E. Local complications of acute pancreatitis. *Br J Hosp Med [Internet]*. 2014;75(12):698-702.
3. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis : current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res*. 2018;11(1):77-85.
4. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016;59(2):128-40.
5. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM. Revised Atlanta Criteria for Acute Pancreatitis. *RadioGraphics*. 2016;36(3):675-87.
6. Jensen KK, Bakis G, Enestvedt BK, Shaaban AM, Foster BR. Endoscopic Interventions in Acute Pancreatitis : What the Advanced Endoscopist Wants to Know. *Radiographics*. 2018;38(7):2002-18.
7. Cunha E, Rocha MDS, Pereira FP, Blasbalg R, Baroni RH. Walled-off pancreatic necrosis and other current concepts in the radiological assessment of acute pancreatitis. *Radiol Bras*. 2014;47(3):165-75.
8. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1427-30.
9. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, Franjic N, et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2016;32(1):79-83.
10. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta Classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(3):118-23.
11. Trikudanathan G, Wolbrink D, Santvoort H Van, Mallery S, Freeman M, Besselink M. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1-14.
12. Arvanitakis M, Dumonceau J-M, Albert J, Badaouil A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis : European Society of Gastrointestinal Endoscopy ( ESGE ) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50(5):524-46.
13. Pagliari D, Brizi MG, Saviano A, Mancarella FA, Lago AADAL. Clinical assessment and management of severe acute pancreatitis: a multi-disciplinary approach in the XXI century. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2):771-87.

14. Scaglione M, Casciani E, Pinto A, Andreoli C, De Vargas M, Gualdi GF. Imaging Assessment of Acute Pancreatitis : A Review. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2008;29(5):322-40.
15. Quinlan JD. Acute Pancreatitis - American Family Physician. *Am Fam Physician*. 2014;90(9):632-9.
16. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Buchler MW. Management of infection in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):423-8.
17. Campos T De, Braga CF, Kuryura L, Hebara D, Assef JC, Rasslan S. Changes in the management of patients with severe acute pancreatitis. 2008;45(3):181-5.
18. Lankisch PG, Apte M, Bankes PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386(14):85-96.
19. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis : Clinical course and management. 2007;13(38):5043-51.
20. Wu BU, Conwell DL. Update in Acute Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(2):83-90.
21. Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-b A, Darnell A, Garcia-borobia F, et al. Gastroenterología y Hepatología. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;(xx).
22. Waele JJ De, Leppa ÆAK. Intra-Abdominal Hypertension in Acute Pancreatitis. *World J Surg*. 2009;33(4):1128-33.
23. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis : Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(6):405-32.
24. Gerin O, Prevot F, Dhahri A, Hakim S, Delcenserie R, Rebibo L, et al. Laparoscopy-assisted open cystogastrostomy and pancreatic debridement for necrotizing pancreatitis. *Surg Endosc*. 2016;30(3):1235-41.
25. Isenmann R, Rau B, Zoellner U, Beger HG. Management of Patients with Extended Pancreatic Necrosis. *Pancreatology*. 2001;1(1):63-8.
26. Anand N, Park JH, Wu BU. Modern Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2012;41(2):1-8.
27. Easler JJ, Zureikat A, Papachristou GI. An update on minimally invasive therapies for pancreatic necrosis. *Expert Rev*. 2012;6(6):745-53.
28. Talukdar R, Vege SS. Recent Developments in Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol ans Hepatol*. 2009;7(11):S3-9.
29. Law R, Baron TH. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts and necrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(2):167-75.

30. Sabo A, Goussous N, Sardana N, Patel S, Cunningham SC, Surgery D, et al. Necrotizing Pancreatitis : A Review of Multidisciplinary Management. *J Pnacreas*. 2015;16(2):125-35.
31. Bakker OJ, Issa Y, Santvoort HC Van, Besselink MG, Schepers NJ, Bruno MJ, et al. Treatment options for acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):462-9.
32. Mathew MJ, Parmar AK, Sahu D, Reddy PK. Laparoscopic necrosectomy in acute necrotizing pancreatitis : Our experience. *J Minim Access Surg*. 2014;10(3):126-31.
33. Vilmann AS, Menachery J, Tang S, Srinivasan I, Vilmann P. Endosonography guided management of pancreatic fluid collections. *World Jouna Gastroenterol*. 2015;21(41):11842-53.
34. Teshima CW, Sandha GS. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease. *World J Gasroenterology*. 2014;20(29):9976-89.