

Fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda: revisão de literatura

Physiopathology and treatment of acute pancreatitis: literature review

Amanda Santos Duarte¹, Ana Bárbara Barbosa Roque¹, Manuella Anchieta Gouveia¹, Juliana Pinheiro Pereira¹,
Ana Paula Santos Oliveira Brito¹, Hamilton Cezar Rocha Garcia¹

Resumo Objetivo: Estudo de revisão sobre fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda. **Método:** Realizado por levantamento nas bases MEDLINE, LILACS e SCIELO. **Resultados:** 20 artigos foram identificados no período do estudo, todos com publicação de 2013 a 2019. **Conclusão:** A pancreatite aguda é uma patologia complexa que possui aspectos fisiopatológicos ainda desconhecidos, porém mecanismos como a conversão patológica do tripsinogênio em tripsina demonstraram ser de fundamental importância em variados estudos. Nenhuma terapia curativa está atualmente disponível para pancreatite aguda, e o tratamento precoce consiste em cuidados de suporte que incluem reanimação fluida adequada e gerenciamento de dor. O tratamento cirúrgico com necrosectomia é uma opção para pacientes com pancreatite necrosante infectada.

Descritores: pancreatite; pancreatite necrosante aguda; terapêutica.

Summary Purpose: review study about physiopathology and treatment of acute pancreatitis. **Methods:** Made by research from MEDLINE, LILACS and SCIELO data base. **Results:** 20 articles were identified in the study period, all of them being published from 2013 to 2019. **Conclusion:** Acute pancreatitis is a complex pathology that has unknown pathophysiological aspects, but mechanisms such as the pathological conversion of trypsinogen to trypsin has fundamental importance in several studies. No curative therapy is currently available for acute pancreatitis, and early treatment consists of supportive care that includes adequate fluid resuscitation and pain management. Surgical treatment with necrosectomy is an option for patients with infected necrotizing pancreatitis.

Keywords: pancreatitis; pancreatitis, acute necrotizing; physiopathology, therapeutics.

¹Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Curso de Medicina, Belém, PR, Brasil


Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido: Maio, 21, 2019

Aceito: Julho 14, 2019

Trabalho realizado no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Belém, PR, Brasil.

 Copyright Duarte et al. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

A pancreatite aguda é caracterizada como uma doença inflamatória decorrente da ativação anormal de enzimas pancreáticas e liberação de uma série de mediadores inflamatórios, atingindo, além do pâncreas, os tecidos peripancreáticos, podendo inclusive afetar outros órgãos¹.

É considerada a doença pancreática mais comum em crianças e adultos. No Brasil, a incidência varia geograficamente; no entanto, a média para cada 100.000 é de 19, segundo dados do Datasus e IBGE referentes a 2014². Excluindo-se os países asiáticos, onde os parasitas da árvore biliar constituem causa importante, cerca de 80% dos pacientes de pancreatite têm como causa a litíase biliar e o consumo de álcool, 10% resultam de causas variadas e cerca de 10% permanecem de causa desconhecida³.

Após o Simpósio de Atlanta (1992), passaram a serem aceitas duas apresentações clínicas de pancreatite aguda: leve (intersticial) ou grave (necrosante). Na forma branda (a grande maioria dos casos), as manifestações cursam com mínima repercussão sistêmica, que melhora com a reposição de líquidos e eletrólitos. Por outro lado, na forma grave, além das complicações locais, há falência de órgãos e sistemas distantes, o que, geralmente, não responde às medidas iniciais^{3,4}.

Devido ao seu potencial de gravidade e aspectos ainda desconhecidos, fazem-se necessários mais estudos sobre o assunto. Esta revisão de literatura tem por objetivo agregar informações de artigos recentes publicados sobre fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura a partir das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), tendo a busca de dados ocorrido em maio/2019. Foram selecionados estudos publicados de Janeiro de 2013 a Maio de 2019.

Foram utilizados como descritores os termos *pancreatitis*, pancreatite necrosante aguda, fisiopatologia e terapêutica.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos com texto completo disponível, que tivessem como assunto principal pancreatite e aspecto clínico fisiopatologia e terapia. Como critérios de exclusão, adotou-se não analisar artigos fora da data estabelecida.

Resultados

Após aplicados os critérios de seleção, 20 artigos foram identificados no período do estudo, todos com publicação a partir de 2013.

Em relação ao local de procedência dos artigos, são 6 da América do Sul, 4 da América do Norte, 2 da Ásia e 8 da Europa.

Entre os 20 artigos selecionados, 2 abordaram os fatores preditivos de gravidade da pancreatite aguda, 1 a Classificação de Atlanta, 1 o perfil clínico epidemiológico de pacientes com pancreatite aguda, 1 a avaliação clínico-laboratorial e o prognóstico da pancreatite aguda biliar, 6 a fisiopatologia, 9 a conduta terapêutica e 1 analisou o papel da antibioticoterapia.

Fisiopatologia

A patogênese da pancreatite aguda é multifatorial. Os principais eventos incluem a ativação intracelular de zimogênios (precursores enzimáticos inativos), liberação de citocinas inflamatórias e comprometimento vascular⁵⁻⁷.

O mecanismo primário e crucial para a ocorrência da pancreatite aguda é a conversão patológica do tripsinogênio em tripsina, cuja expressão intra-acinar causa indução de morte celular e inflamação no tecido pancreático. Isso resulta na liberação de enzimas pancreáticas ativas na corrente sanguínea e estimulação da produção de citocinas inflamatórias por neutrófilos, macrófagos e linfócitos. A liberação dessas citocinas e do fator de necrose tumoral alfa dos macrófagos desencadeia uma cascata inflamatória que leva à síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS). A SIRS pode evoluir para síndrome de dificuldade respiratória aguda e síndrome de disfunção multiorgânica^{7,8}. A seguir, os detalhes da fisiopatologia.

Teoria centrada na tripsina

Conforme citado, a pancreatite aguda resulta inicialmente da ativação prematura do tripsinogênio em tripsina. A resposta dos ácinos pancreáticos à ativação do tripsinogênio parece ser a rápida indução da morte celular, e essa pode ser uma resposta primariamente protetora. No entanto, quando esta resposta protetora é superada, como na pancreatite aguda induzida por caeruleína, a morte celular resultante da ativação prematura de tripsinogênio é responsável pela lesão pancreática precoce durante a pancreatite aguda^{5,7}.

A conversão patológica de tripsinogênio em tripsina pode ser desencadeada por três fatores: (1) alteração da homeostase do cálcio, (2) co-localização de lisossomos e zimogênios e (3) alteração do pH. Em relação ao cálcio, fisiologicamente há um aumento transitório de seus íons na porção apical da célula acinar. Já na pancreatite aguda, ocorre um aumento global sustentado. A ativação de tripsinogênio e a inativação de tripsina são principalmente controlados por tripsina (autoativação e autólise) e a concentração intracelular de cálcio afeta a ativação da tripsina. O aumento anormal do cálcio pode ocorrer tanto por excesso de influxo quanto por patologia nos mecanismos intracelulares de depuração dependentes de ATP. A co-localização de lisossomos e zimogênios também participa da patogênese da doença: nos estágios iniciais da pancreatite aguda, zimogênios pancreáticos estão co-localizados com hidrolases lisossômicas, como a catepsina B, resultando em ativação prematura do tripsinogênio. Entretanto, é necessária outra condição: baixo pH vacuolar, que aumenta a atividade catalítica da catepsina B para ativar o tripsinogênio. Por fim, a alteração de pH: a secreção fisiológica de grânulos de zimogênio das células aço bares leva à acidificação do lúmen pancreático. Quando há um aumento patológico do pH baixo, ocorre ativação do zimogênio e disseminação em espaços intercelulares. Além disso, devido ao feedback negativo que o pH luminal ácido mantém sobre a secreção acinar, a inibição da secreção de bicarbonato por células do ducto influencia a manutenção do pH baixo^{6,7}.

Respostas inflamatórias

Evidências emergentes apontam para a ativação precoce e sustentada da sinalização inflamatória nas células acinares, que é responsável pela intensa resposta inflamatória local e sistêmica observada na pancreatite aguda. A via do fator nuclear kappa B (NF- κ B) é a via de sinalização inflamatória mais bem descrita nas células acinares pancreáticas^{5,9}.

A ativação do NF- κ B envolve a degradação do kappa B inibitório (I κ B), resultando em translocação nuclear de NF- κ B dímero p50/p65 para o núcleo, onde ele se liga ao sítio de ligação regulável de DNA e faz regulação ascendente de genes de citocinas pró-inflamatórias. A cascata inflamatória é iniciada nas células acinares por ativação de NF- κ B antes que a resposta imune inata se estabeleça^{6,9}.

Citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α) possuem um papel central na progressão da pancreatite aguda. São produzidas predominantemente por macrófagos, linfócitos e fibroblastos ativadas. TNF- α e IL-1 β são as citocinas de primeira ordem, que aumentam a resposta inflamatória ativando macrófagos e regulam a liberação de outros mediadores inflamatórios (IL-6, IL-8, MIF, etc)⁶.

A interleucina-6 é um mediador fundamental da resposta inflamatória sistêmica em pacientes com AP, determina a síntese de proteínas de fase aguda no fígado e determina o dano tecidual condicionado aos macrófagos. A interleucina-8 é uma citocina ativadora de neutrófilos que é liberada em resposta a incentivos inflamatórios. É considerado secundário ao mediador primário da ativação de neutrófilos induzida por TNF- α , pois leva à degranulação e liberação de enzimas pancreáticas (elastase). Níveis elevados de IL-8 estão associados a formas graves de pancreatite aguda¹⁰.

Os neutrófilos são as primeiras células respondentes recrutadas para o local da lesão e contribuem para a ativação do tripsinogênio e progressão para a pancreatite aguda grave. A lesão do tecido associada à ativação imune inata e a infiltração rápida de neutrófilos geralmente são seguidas pelo recrutamento de macrófagos. Neutrófilos e macrófagos desempenham um papel duplo na inflamação e estimulam o reparo para permitir o processo de cicatrização após lesão; contudo, quando esse equilíbrio intrincado não é alcançado, a inflamação contínua com neutrófilos que liberam interferon γ pode levar ao recrutamento de macrófagos pró-inflamatórios que prejudicam a regeneração pancreática e promovem a desdiferenciação do epitélio pancreático. Entretanto, a análise de diferentes estudos demonstrou haver heterogeneidade funcional dos macrófagos durante a indução e progressão da doença, já que foi encontrado um papel positivo para os macrófagos na regeneração pancreática que depende da polaridade temporariamente sincronizada do macrófago^{6,7,11}. Na pancreatite aguda leve, a resposta inflamatória é local e autolimitada, enquanto que na pancreatite aguda severa (SAP) desenvolve-se inflamação sistêmica excessiva⁶⁻⁸.

Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória

Para a restauração do equilíbrio imunológico, a resposta pró-inflamatória é seguida pela secreção de mediadores anti-inflamatórios (como interleucina [IL] -10 e receptores solúveis) que suprimem a síntese ou os efeitos das citocinas pró-inflamatórias. Se a resposta anti-inflamatória for adequada, o paciente se recupera, porém pode ocorrer uma profunda resposta anti-inflamatória que inibe a resposta imune, tornando o paciente excessivamente suscetível a imunossupressão e complicações infecciosas. Esse fenômeno é denominado como “síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória” (CARS). Isso pode resultar no desenvolvimento de imunossupressão e muitas vezes é associado à elevação da IL-10 e ao deslocamento do equilíbrio TH1 / TH2 para uma resposta TH2¹⁰⁻¹².

Comprometimento vascular

A pancreatite aguda severa está associada ao comprometimento precoce do fluxo sanguíneo pancreático. Na PA leve, o fluxo sanguíneo capilar pancreático aumenta; no entanto, a SAP está associada a uma redução inicial significativa no fluxo sanguíneo capilar, com estase capilar completa observada em quase 40% dos capilares pancreáticos. Diversas substâncias vasoativas têm sido associadas ao comprometimento microcirculatório da PA, incluindo óxido nítrico, bradicinina, endotelinas e fator ativador de plaquetas (PAF). O papel do óxido nítrico na PA ainda é controverso e tem sido extensivamente revisado em outros lugares. Desarranjos microcirculatórios são responsáveis pela diminuição da oxigenação do tecido pancreático e dano tecidual, e a gravidade do distúrbio microvascular está positivamente associada à mortalidade. Na pancreatite aguda necrosante humana de várias etiologias, os desarranjos microcirculatórios foram confirmados por estudos histopatológicos revelando trombose intravascular microcirculatória, estase intravascular e descamação endotelial, bem como edema parenquimatoso do pâncreas, refletindo assim o aumento da permeabilidade microvascular precedendo o desenvolvimento de necrose pancreática. As alterações microcirculatórias na SAP precoce não se limitam ao pâncreas, mas estão também bem documentadas em outros órgãos, como cólon e íleo, fígado, pulmões, rins, coração e cérebro^{7,12}.

Distúrbios da hemostasia

Na pancreatite aguda experimental e humana, foram relatadas anormalidades em todos os aspectos da hemostasia: diminuição do número de plaquetas e aumento da ativação plaquetária na fase inicial da doença, concentrações plasmáticas de fator tecidual aumentadas, diminuição gradual dos níveis de protrombina, fibrinogênio e fator X, e tempos prolongados de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de trombina), concentrações diminuídas de anticoagulantes naturais, especialmente proteína C e antitrombina, além da atividade do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e do PAI-1 aumentada^{7,9,12}.

Outros mecanismos contribuintes

Autofagia prejudicada

Está associada a um desequilíbrio entre a catepsina L, que degrada o tripsinogênio e a tripsina, e a catepsina B, que converte o tripsinogênio em tripsina. Resultado: acúmulo intra-acinar de tripsina ativa^{8,11}.

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo agora é reconhecido como um mediador chave, não apenas nos eventos iniciais intra-acinar, mas também nas respostas inflamatórias sistêmicas. O estresse oxidativo parece ter um duplo papel na lesão pancreática. A indução de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas células acinares promove a apoptose, uma forma menos grave de lesão celular, uma vez que não induz a resposta inflamatória. Por outro lado, a inibição da geração de ROS é acompanhada de ATP reduzido, levando a necrose, que incita uma intensa resposta inflamatória. As fontes de ROS variam com os modelos experimentais. Na pancreatite aguda leve induzida por caeruleína, o ROS é gerado principalmente a partir de neutrófilos ativados, enquanto que na AP necrosante induzida por taurocolato, a xantina oxidase (XO) é a fonte predominante^{5,11}.

Disfunção mitocondrial

Pode induzir morte celular por necrose (devido à perda crítica de ATP) ou apoptose (devido lesão mitocondrial com liberação do citocromo C)^{6,11}.

Tratamento

Tratamento clínico

Os principais passos do tratamento consistem em estabelecer o diagnóstico, adequar a reposição de fluidos por via intravenosa, analgesia efetiva, monitoramento e apoio de doenças renais, respiratórias e outros sistemas de órgãos, com identificação precoce dos pacientes susceptíveis de exigir gerenciamento de cuidados intensivos¹³⁻¹⁵. Além disso, o tratamento necessita de avaliação nutricional, suporte e colecistectomia precoce após recuperação de pacientes com crises induzidas por cálculos biliares, para evitar episódios recorrentes^{11,16,17}.

Tratamento na fase aguda

Como nenhum tratamento curativo está disponível para pancreatite aguda, o tratamento precoce consiste em cuidados de suporte que incluem reanimação fluida adequada e gerenciamento de dor¹⁴⁻¹⁶.

Reposição de fluidos

A inflamação do pâncreas e a resposta inflamatória sistêmica leva ao extravasamento de fluido para o terceiro espaço. Em casos graves, isso pode causar hipoperfusão, hipovolemia e falha do órgão. Para conter essa cascata, é necessária uma reposição fluida adequada^{15,16,18}. Em pacientes críticos, em geral, os colóides não são uma opção, pois não há evidências para sustentar sua eficácia. A diretriz IAP/APA, portanto, propõe cristaloides na forma de Ringer lactato^{12,14,15,19}.

A rápida caída da reposição hídrica (10-15 mL/kg/h ou a até um hematócrito <35% em 48 horas) piorou significativamente as taxas de infecções, síndrome do compartimento abdominal, a necessidade de ventilação mecânica e até a mortalidade^{14,20}.

Nenhum parâmetro único reflete adequadamente o estado de hidratação, portanto, é aconselhável observar tendências em múltiplos parâmetros. As medidas-alvo incluem uma frequência cardíaca <120/min, uma pressão arterial média entre 64 e 85 mmHg e uma produção urinária de pelo menos 0,5 mL/kg/h¹³⁻¹⁵.

Gestão da dor

A dor é o sintoma predominante da pancreatite aguda e deve ser tratada com prontidão e adequação. O uso de opióides na pancreatite aguda é considerado adequado. Como a evidência atual é limitada, a dor pode ser gerenciada de acordo com protocolos de dor de última geração em geral¹⁴⁻¹⁷.

Antibioticoterapia

Uma das complicações mais letais da pancreatite aguda é infecção secundária com necrose pancreática ou peripancreática. Não há comprovação sobre uma redução de infecção de necrose (peri) pancreática através do uso de profilaxia com antibióticos. Portanto, os antibióticos são apenas indicados quando a infecção é comprovada ou clinicamente suspeita^{14,16,19}.

A utilização de antibióticos é obrigatória quando o médico detecta precocemente os marcadores inflamatórios (procalcitonina e interleucina 6) aumentados que trazem um alto risco de infecção pancreática secundária^{15,18,19}.

É recomendada a profilaxia com antibióticos na pancreatite aguda em pacientes com aumento de leucócitos ou sinais clínicos de seps (hipotensão, febre, colapso - após ressuscitação adequada)^{14,15,19}.

A droga ideal para uso deve ter uma atividade específica contra a bactéria responsável para infecções pancreáticas, ser capaz de penetrar no tecido pancreático, ser capaz de penetrar no pâncreas durante a pancreatite aguda e ter uma capacidade clínica clara para reduzir o desenvolvimento de necrose infectada^{7,15,16,19,20}.

Os fármacos Imipenem, clindamicina, piperacilina, fluoroquinolonas e o metronidazol são conhecidos por terem uma penetração adequada de tecidos e propriedades bactericidas em pâncreas necrosado infectado,

em contraste com penicilinas, cefalosporinas de primeira geração, aminoglicosídeos e tetraciclina, que são ineficazes na pancreatite aguda. Meropenem tem um espectro tão amplo quanto imipenem na prevenção de complicações sépticas na pancreatite aguda. O uso de antibióticos em infecções pancreáticas deve ser acompanhado com drenagem, cirúrgica ou percutânea^{7,15,19}.

Nutrição

A nutrição enteral não proporciona apenas uma ingestão calórica adequada, mas também pode melhorar os resultados clínicos. Existe a hipótese que a alteração da motilidade intestinal associado à combinação do crescimento bacteriano excessivo e a maior permeabilidade do intestino podem levar a translocação bacteriana, causando infecção no pâncreas com necrose^{6,10,13}. A nutrição enteral pode reduzir a translocação por estimulação a motilidade intestinal, reduzindo o crescimento excessivo de bactérias e, assim, mantendo a integridade intestinal mucosa^{9,14,16,17}.

Além disso, o momento do início da nutrição enteral também pode ser relevante. Alguns estudos retrospectivos sugeriram que um início precoce da alimentação nasoentérica reduziu significativamente taxas de infecção^{13,14,19}.

Em pacientes com pancreatite leve, a dieta oral normal pode ser retomada quando a dor é diminuída^{14,19,21}.

Além disso, para evitar a translocação bacteriana, tentativas foram feitas para influenciar a microbiota intestinal usando bactérias probióticas^{14,16,18}.

Pancreatite aguda biliar

A pancreatite aguda por cálculos biliares resulta da impactação dos cálculos biliares migratórios na ampola de Vater resultando em inflamação do pâncreas e dor abdominal. A colecistectomia previne a formação de futuras pedras na vesícula biliar e pode diminuir posteriormente a taxa de recorrência da pancreatite^{16,18}.

A obstrução biliar persistente ao nível da ampola de Vater pode agravar o curso da doença. Descompressão biliar inicial e remoção de pedras usando colangiografia retrógrada endoscópica (ERC) com a esfínterectomia endoscópica (ES) têm sido extensivamente estudadas como uma intervenção potencial para melhorar os resultados clínicos na pancreatite biliar^{14,19,21}.

A CPRE não tem um papel no tratamento da predisposição da pancreatite leve, exceto no caso de colangite concomitante, que pode melhorar o curso da doença em pacientes com pancreatite grave^{13,14,19}.

Tratamento da necrose pancreática infectada

Aproximadamente, 20% dos pacientes com pancreatite desenvolvem necrose do parênquima pancreático e/ou extra pancreático^{7,13,14,16}.

Enquanto essas coleções permanecem estéreis e o paciente assintomático, ou seja, sem dor, obstrução da saída gástrica ou obstrução biliar, o tratamento geralmente é conservador. Entre 4 a 6 semanas após início da doença, a necrose (peri) pancreática pode desaparecer por reabsorção ou perfuração no trato digestivo ou torna-se liquefeita e uma grande coleção de fluidos encapsulados se desenvolve. Em cerca de um terço dos pacientes, a necrose pancreática fica infectada. Isso está associado a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 30% e é praticamente sempre uma indicação para tratamento invasivo^{7,13,14,18,19,21}.

A administração profilática de antibióticos intravenosos não previne a necrose pancreática infectada. Com isso, os antibióticos são apenas indicados em caso de infecção comprovada ou em caso de suspeita clínica muito forte de necrose infectada ou colangite. No último caso, a drenagem biliar é obrigatória^{7,13,15,19,21}.

Tratamento cirúrgico

Os pacientes com pancreatite necrosante infectada foram randomizados entre a necrosectomia via laparotomia ou uma abordagem progressiva. Esta abordagem consistiu na drenagem percutânea pelo cateter seguido, em caso de falta de melhora clínica, foi feito desbridamento retroperitoneal assistido por vídeo. A abordagem progressiva reduziu o risco de morte ou complicações maiores de 69% a 40%^{7,14,21}.

Os métodos de necrosectomia cirúrgica estão disponíveis em técnicas abertas ou técnicas minimamente invasivas. Estudos retrospectivos sugerem uma diminuição do risco de complicações usando técnicas minimamente invasivas^{14,16,19,21}.

Conclusão

A pancreatite aguda é uma patologia complexa que possui aspectos fisiopatológicos ainda desconhecidos, porém mecanismos como a conversão patológica do tripsinogênio em tripsina demonstraram ser de fundamental importância em variados estudos. Nenhuma terapia curativa está atualmente disponível para pancreatite aguda, e o tratamento precoce consiste em cuidados de suporte que incluem reanimação fluida adequada e gerenciamento de dor. O tratamento cirúrgico com necrosectomia é uma opção para pacientes com pancreatite necrosante infectada.

Referências

1. Ferreira AF, Bartelega JA, Urbano HCA, Souza IKF. Fatores preditivos de gravidade da pancreatite aguda: quais e quando utilizar? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(3):207-11. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202015000300016>. PMID:26537149.
2. Souza GD, Souza LRQ, Cuenca RM, Jerônimo BSM, Souza GM, Vilela VM. Entendendo o consenso internacional para as pancreatites agudas: classificação de Atlanta 2012. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(3):206-10. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-6720201600030018>. PMID:27759788.
3. Álvares L, Silva AF, Silva AL. Perfil clínico epidemiológico de pacientes com pancreatite aguda em um hospital público de São Luís, Maranhão. *Rev Pesq Saúde.* 2013;14(2):109-12.
4. Niehues G, Niehues M, Vidor R, Sakae T, Nuñez M, Bianchini F. Avaliação clínico-laboratorial e o prognóstico da pancreatite aguda biliar. *Arq Catarin Med.* 2017, 46(2):2-14.
5. Singh P, Garg P. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: current understanding. *Indian J Gastroenterol.* 2016;35(3):153-66. <http://dx.doi.org/10.1007/s12664-016-0647-y>. PMID:27206712.
6. Minkov G, Halacheva K, Yovtchev Y, Gulubova M. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis. *Pancreas.* 2015;44(5):713-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000329>. PMID:26061557.
7. Maltoni IS, Pacheco RL, Silveira VP, Sá Suetsugu RC, Silva DAF, Latorraca, COC, Riera R. Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre diagnóstico e tratamento da pancreatite aguda. *Diagn Tratamento.* 2018;23(4):160-169.
8. Sah R, Dawra R, Saluja A. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(5):523-30. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e328363e399>. PMID:23892538.
9. Araújo GB, Brito APSO, Mainardi CR, Martins ES NO, Centeno DM, Brito MVH. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Para Res Med J.* 2018;(4):e38.
10. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(5):395-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.000000000000195>. PMID:26107390.
11. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):354. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18020354>. PMID:28208708.
12. Bruno M. Improving the outcome of acute pancreatitis. *Dig Dis.* 2016;34(5):540-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000445257>. PMID:27336312.
13. Siriwardena A, O'Reilly D. Improving care for patients with pancreatitis. UK: Wiley Online Library; 2017 <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.10585>.
14. Mourad M, Evans R, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L, Bramhall S. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(2):107-12. <http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2016.0355>. PMID:27917667.
15. Houghton EJ, Vázquez AA, García ZM, Andreacchio A, Ruiz G, Palermo M. Necrotizing pancreatitis: description of videoscopic assisted retroperitoneal debridement (vard) technique with covered metallic stent. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2):e1379.
16. van Dijk S, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017;(11):1-9. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>. PMID:28838972.
17. Kamal A, Akhemonkhan E, Akshintala V, Singh V, Kalloo A, Hutflless S. Effectiveness of guideline-recommended cholecystectomy to prevent recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(3):503-10. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.583>. PMID:28071655.
18. Li Z, Xia C, Zhang L, Zhang Y, Liu Z, Qiu F. Peritoneal lavage for severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(6):806-13. <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000530>. PMID:27295532.
19. Husain S, Srinath A. What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management. *NR Gastro* 2017
20. Aguilar A, Andrés P, Ramírez D, Tobías C. Pancreatitis aguda: fisiopatología y manejo inicial. *Acta Med Costarric.* 2019;61(1):13-21.
21. De Waele JJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(2):189-95. <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.000000000000068>. PMID:24553339.

Autor correspondente

Amanda Santos Duarte
Av. Marques de Herval, 622, Vila Marques, CS: 36 (fundos), Pedreira
CEP 66316-085, Belém, PR, Brasil
Tel.: (91) 98237-3398
E-mail: amandasd@hotmail.com

Informação sobre os autores

ASD, ABBR, MAG e JPP são graduandos do curso de medicina na Faculdade Metropolitana da Amazônia (UNIFAMAZ). APSOB é graduada em Medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA) em 2008 e Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Ophir Loyola (HOL) em 2013; atuação em gastroenterologia clínica e motilidade digestiva (Phmetria e Manometria esofágicas); docente do curso de medicina da Faculdade Metropolitana da Amazônia (UNIFAMAZ). HCRG é graduado em Medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA) em 2003; mestrado em Cirurgia e Pesquisa Experimental pela Universidade do Estado do Pará (UEPA) em 2016 e Residência Médica em Cirurgia Geral pelo Hospital Ophir Loyola (HOL) em 2006; docente do curso de medicina da Faculdade Metropolitana da Amazônia (UNIFAMAZ).

Contribuição dos autores

ASD, JPP, ABBR e MAG realizaram a parte de busca de artigos assim como a redação do artigo; APSOB e HCRG realizaram a idealização do tema e correção dos textos.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao Pará Research Medical Journal.