

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

FRANCISCO RIBEIRO DE CARVALHO NETO

**A INFLUÊNCIA DA REGULAÇÃO MÉDICA E DA INCORPORAÇÃO
DE NOVAS TECNOLOGIAS E PRÁTICAS CLÍNICO-CIRÚRGICAS NO
PROGNÓSTICO DA PANCREATITE AGUDA BILIAR TRATADA EM
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA EM URGÊNCIA**

**Ribeirão Preto, SP
- 2008 -**

FRANCISCO RIBEIRO DE CARVALHO NETO

**A INFLUÊNCIA DA REGULAÇÃO MÉDICA E DA INCORPORAÇÃO DE NOVAS
TECNOLOGIAS E PRÁTICAS CLÍNICO-CIRÚRGICAS NO PROGNÓSTICO DA
PANCREATITE AGUDA BILIAR TRATADA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DE REFERÊNCIA EM URGÊNCIA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do **Título de Doutor** pelo Curso
de Pós Graduação em Medicina.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. José Sebastião dos Santos

Ribeirão Preto
2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Carvalho Neto, Francisco Ribeiro de

A influência da regulação médica e da incorporação de novas tecnologias e práticas clínico-cirúrgicas no prognóstico da pancreatite aguda biliar tratada em um hospital universitário de referência em urgência. Ribeirão Preto, 2008.

97 p.: il.; 30 cm

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP —
Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. José Sebastião dos Santos

1-Pancreatite Aguda Biliar Médica	2-APACHE II	3-Colestase	4- Regulação
5- Coledocolitíase por Ressonância Magnética	6-Mortalidade	7-Colangiopancreatografia	8-Colangiografia Endoscópica Retrógrada

À minha esposa, Maria Carmen, e aos meus filhos Marina, Beatriz e Leonardo, pelo amor a mim dedicado e por compreenderem a importância deste trabalho.

A toda minha família pela amizade e pelo estímulo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Sebastião dos Santos, meu orientador, pelo seu envolvimento, competência e perseverança na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Liberato Ferreira Caboclo, professor e orientador desde meus primeiros conhecimentos na medicina.

Ao Prof. Dr. José Francisco Gandolfi, que além dos seus conhecimentos profissionais, transmite orientação ética e pessoal.

Ao Prof. Dr. Roberto Meireles, que me incentivou neste importante passo para a carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. José Antônio Cordeiro, pela sua inestimável colaboração na avaliação estatística.

Ao Dr. Henrique Gandolfi, pela amizade, compreensão e cooperação constante durante a realização deste trabalho.

À Bibliotecária Rosângela Maria Kavanami, da Famerp, pelo auxílio e orientações.

A Sra Marlene Lúcio Gonzáles, da USP-Ribeirão Preto, pela revisão ortográfica.

Ao Edilson Solim, do Núcleo de Apoio Pedagógico, da Famerp, pelo auxílio nos métodos gráficos.

A todos os meus professores pelos conhecimentos que me transmitiram durante toda a minha vida.

Aos funcionários da Biblioteca Central da Famerp, pelo auxílio à pesquisa.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP, que me possibilitaram a realização deste trabalho.

A todos que incentivaram na minha formação profissional desde a minha alfabetização.

A todas as pessoas que colaboraram neste trabalho, direta ou indiretamente.

A INFLUÊNCIA DA REGULAÇÃO MÉDICA E DA INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS E PRÁTICAS CLÍNICO-CIRÚRGICAS NO PROGNÓSTICO DA PANCREATITE AGUDA BILIAR TRATADA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA EM URGÊNCIA

RESUMO: A identificação de determinantes que podem influenciar o prognóstico da pancreatite aguda biliar (PAB), sobretudo na forma grave, continua sendo objeto de investigação. Nesse estudo avaliou-se a influência da regulação médica e da incorporação de recursos de suporte à vida, de diagnóstico e de tratamento menos invasivos da litíase biliar no prognóstico da PAB tratada em Hospital Universitário de referência em urgência. A coleta de dados dos prontuários dos pacientes com PAB tratados de janeiro 1995 a dezembro de 2004 foi direcionada para obtenção de dados demográficos, clínicos e laboratoriais para subsidiar a estratificação dos casos pelo Acute Physiology and Chronic Healthy Evaluation (APACHE II). Também se registrou a abordagem da colestase, da litíase biliar e da gestão do suporte à vida. A mortalidade foi avaliada nas fases precoce (até 14 dias da admissão) e tardia (após esse período). A análise foi realizada em dois períodos: 1995 a 1999 e 2000 a 2004, por situarem-se, temporalmente, antes e depois da implantação da regulação médica, bem como da ampliação dos recursos de suporte à vida e do emprego da colangiografia por ressonância nuclear magnética (CRNM) e da colecistectomia por videolaparoscopia (CVL). Do total de 727 casos com pancreatite aguda atendidos, 267 apresentavam PAB. Houve redução dos encaminhamentos de casos entre os períodos, de 441 para 286 ($p < 0,001$). O perfil dos pacientes com PAB no primeiro período ($n = 154$) e no segundo ($n = 113$) foi semelhante quanto à idade, sexo, escore de APACHE II, incidência de colestase e mortalidade. Por outro lado, a incidência de pacientes com maior risco de óbito ($p = 0,019$) e hematócrito < 44 ($p < 0,002$) foi maior no segundo período. O emprego de CRNM, da CVL e do acesso à terapia intensiva foi significativamente maior no segundo período. A mortalidade global foi de 11,6%. A PAB branda (APACHE II < 8), no primeiro período, representou 68,2% dos casos com mortalidade de 3,8%; no segundo período foi de 67,3% dos casos com mortalidade de 3,9%. A PAB grave (APACHE II ≥ 8), no primeiro período, representou 31,8% dos casos com mortalidade de 22,4%; no segundo período, representou 32,7% dos casos, com mortalidade de 35,1%. Não houve diferença significativa quanto à mortalidade entre os períodos. A maioria dos óbitos ocorreu até os 14 dias de admissão, 73,4% no primeiro período e 81,3% no segundo. A organização do acesso ao hospital e a incorporação de recursos tecnológicos e práticas clínico-cirúrgicas não modificaram o prognóstico da PAB, o

que pode indicar a necessidade de melhorar a sistematização do emprego desses recursos e de adoção de novas terapêuticas para o componente inflamatório dessa doença.

Descritores: Pancreatite Aguda Biliar, APACHE II, Colestase, Regulação Médica, Coledocolitíase, Mortalidade, Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética, Regulação Médica, Colangiografia Endoscópica Retrógrada

THE INFLUENCE OF MEDICAL REGULATION AND OF THE INCORPORATION OF NEW TECHNOLOGIES AND CLINICAL-SURGICAL PROCEDURES INTO THE PROGNOSIS OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS AT AN URGENCY REFERENCE SCHOOL HOSPITAL

ABSTRACT: The identification of determinants which may influence the prognosis of acute biliary pancreatitis (ABP), especially in the severe type, continues to be a subject of investigation. In this study, the influence of medical regulation as well as the incorporation of assisting resources of life support, diagnosis and less invasive treatment of biliary lithiasis in the prognosis of ABP treated in an urgency School Hospital were evaluated. Data were collected from the records of patients with ABP treated from January 1995 to December 2004 in order to obtain demographic, clinical and laboratory data that would permit the stratification of the cases according to the Acute Physiology and Chronic Healthy Evaluation score (APACHE II). The approach to the management of cholestasis, biliary lithiasis and life support was also reported. Mortality was evaluated in the early phase (up to 14 admission days) and late phase (after this period). The analysis was done during two periods: from 1995 to 1999 and from 2000 to 2004, with the two periods corresponding to the time before and after the implementation of Medical Regulation in the city and region of Ribeirão Preto, and the expansion of life support resources and the use of cholangiography by nuclear magnetic resonance (MRC) and of videolaparoscopy cholecystectomy (VLC). Of a total of 727 assisted cases with acute pancreatitis, 267 presented ABP. There was a reduction in the number of referrals from 441 to 286 ($p < 0.001$) between periods. The profile of the patients with ABP was similar during the first ($n=154$) and the second ($n=113$) periods concerning age, sex, APACHE II score, cholestasis incidence and mortality. On the other hand, the incidence of patients at a higher risk of death ($p=0.019$) and with hematocrit ≥ 44 was higher during the second period ($p < 0.002$). The use of magnetic resonance cholangiography, videolaparoscopic cholecystectomy and the access to intensive therapy was significantly expanded during the second period. Global mortality was 11.6%. Mild ABP (APACHE II < 8) involved 68.2% of the cases during the first period, with 3.8% mortality and 67.3% of the cases during the second period, with 3.9% mortality. Severe ABP (APACHE II ≥ 8) involved 31.8% of the cases during the first period, with 22.4% mortality, and 32.7% of the cases during the second period, with 35.1% mortality. There was no significant difference between periods. Most of the deaths occurred up to the 14 day of admission day, 73.4% during the first period and 81.3% during the second. The organization of access to the hospital and the incorporation of technological resources and clinical-surgical procedures did not modify the prognosis of ABP,

a fact that may indicate the need to improve the systematization of the use of these resources and the adoption of new therapeutics for the inflammatory component of this disease.

Describers: Acute Biliary Pancreatitis, APACHE II, Cholestasis, Choledocolithiasis, Medical Regulation, Mortality, Magnetic Resonance Cholangiography, Retrograde Endoscopic Cholangiography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com a etiologia.	22
Figura 2	Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com a faixa etária.	23
Figura 3	Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, conforme escore de APACHE II, na forma branda (APACHE II < 8) e grave (APACHE II ≥ 8).....	24
Figura 4	Tempo decorrido do início dos sintomas até a admissão hospitalar dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	25
Figura 5	Bilirrubinemia dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	26
Figura 6	Procedimentos realizados para investigação da via biliar principal e incidência de litíase, na mesma internação, em pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.	28
Figura 7	Procedimentos realizados para investigação da via biliar principal e incidência de litíase, na mesma internação, em pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	30
Figura 8	Procedimentos realizados para investigação da via biliar principal e incidência de litíase, na mesma internação, em pacientes com PAB, hiperbilirrubinemia e febre, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	32
Figura 9	Distribuição dos casos de PAB conforme a evolução, em sobreviventes e óbitos, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	42
Figura 10	Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com o escore de APACHE II na forma branda (APACHE II < 8) e grave (APACHE II ≥ 8) que morreram.....	43
Figura 11	Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, quanto ao hematócrito e evolução em sobreviventes e óbitos.....	45
Figura 12	Curva ROC para valores de Apache II.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com a etiologia.....	21
Tabela 2	Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com o sexo, idade, o escore de APACHE II e tempo de internação	22
Tabela 3	Bilirrubinemia total dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, classificados de acordo com o escore de APACHE II, em forma branda (APACHE II < 8) e grave (APACHE II ≥ 8).....	27
Tabela 4	Avaliação dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, na mesma internação, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, por meio das colangiografias: endoscópica (CPRE), intra-operatória (CIO) e ressonância magnética (CRNM), com a respectiva média de tempo entre o início dos sintomas e a realização dos exames e a incidência de litíase da via biliar principal (LVBP)	29
Tabela 5	Avaliação dos pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia, tratados no HC-FMRP-USP, na mesma internação, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, por meio das colangiografias: endoscópica (CPRE), intra-operatória (CIO) e ressonância magnética (CRNM), com a respectiva média de tempo entre o início dos sintomas e a realização dos exames e a incidência de litíase da via biliar principal (LVBP)	31
Tabela 6	Avaliação da via biliar principal, tratamento e prognóstico dos pacientes com PAB, hiperbilirrubinemia e febre, atendidos no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	33
Tabela 7	Emprego de exames de imagem e incidência de litíase da via biliar principal (LVBP) nos pacientes submetidos à CPRE, CRNM e CIO com PAB branda (APACHE II < 8), tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	34
Tabela 8	Emprego de exames de imagem e incidência de litíase da via biliar principal (LVBP), investigação e tratamento nos pacientes com PAB grave (APACHE II ≥ 8), tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	35
Tabela 9	Valores médios das bilirrubinas totais, da fosfatase alcalina, das aminotransferases, do tempo decorrido até a realização dos exames de imagem e incidência de litíase da via biliar principal (LVBP) dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, no período de 1995 a 2004, e submetidos às colangiografias: endoscópica (CPRE), intra-operatória (CIO) e ressonância magnética (CRNM).....	36

Tabela 10	Escore de gravidade, tratamento da litíase da via biliar principal (LVBP) e prognóstico dos pacientes com PAB, abordados na mesma internação, no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	37
Tabela 11	Escore de gravidade, tratamento da litíase da via biliar principal (LVBP) e prognóstico dos pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia, abordados na mesma internação, no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004	38
Tabela 12	Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995 e 2004, de acordo com a sobrevivência e o óbito, a classificação de Balthazar e a avaliação do tempo do início dos sintomas até a realização da TC	39
Tabela 13	Tratamento da litíase biliar e das lesões pancreáticas de pacientes com PAB tratados cirurgicamente, no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	40
Tabela 14	Utilização de suporte intensivo pelos pacientes com PAB grave, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004 ..	41
Tabela 15	Prognóstico dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004 de acordo com a gravidade do escore de APACHE II, o risco de óbito e a taxa de óbito	44
Tabela 16	Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, quanto ao hematócrito e a evolução em sobreviventes ou óbito	45
Tabela 17	Análise por regressão logística múltipla dos determinantes do prognóstico dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, no período de 1995-2004	46
Tabela 18	Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com fase da ocorrência de óbito (até 14 e após 14 dias), a idade, o escore de APACHE II, a colestase e a utilização de suporte intensivo.....	47
Tabela 19	Avaliação do escore de APACHE II quanto à sensibilidade, à especificidade, ao valor preditivo positivo (VPP) e ao valor preditivo negativo (VPN) para os valores de 7, 8 e 9 e predição de óbitos na PAB	48
Tabela 20	Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, quanto à faixa etária.....	91

Tabela 21	Tempo de início dos sintomas até a admissão hospitalar dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.....	91
Tabela 22	Bilirrubinemia dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004	92
Tabela 23	Tempo entre o início dos sintomas até a admissão hospitalar dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, e que morreram.	92
Tabela 24	Valores médios das bilirrubinas totais (BT), da fosfatase alcalina (FA) e das aminotransferases (AST e ALT) nos pacientes com PAB e com litíase da via biliar principal (LVBP) tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995 e 2004, avaliados pelas colangiografias: endoscópica (CPRE), intra-operatória (CIO) e ressonância magnética (CRNM).....	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CIO	Colangiografia intra-operatória
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CRNM	Colangiorressonância nuclear magnética
CTI	Centro de tratamento intensivo
DRS XIII	Divisão Regional de Saúde XIII
ES	Esfincterotomia
FMO	Falência de múltiplos órgãos
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
MG	Mesilato de gabexate
HC – HCFMRP-USP...	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HT	Hematócrito
HCAV	Hemofiltração contínua com alto volume
IARC	Infusão arterial regional contínua
IC	Intervalo de confiança
LVBP	Litíase da via biliar principal
mg/dl	Miligramas
mg/l	Miligramas por litro
mmHg	milímetros de mercúrio
ng/ml	Nanograma por mililitro
MN	Mesilato de nafamostato
PA	Pancreatite Aguda
PAB	Pancreatite Aguda Biliar
PCR	Proteína C Reativa
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
ROC	Receiver Operating Characteristics
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TC	Tomografia Computadorizada
UE	Unidade de Emergência
US	Ultra-Sonografia
USE	Ultra-Sonografia Endoscópica
USP	Universidade de São Paulo
VBP	Via biliar principal
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
vs	versus

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – OBJETIVOS	13
3 – PACIENTES E MÉTODOS	15
3.1 - Definição dos grupos para análise	16
3.2 - Critérios de inclusão e exclusão	17
3.3 - Avaliação clínico-laboratorial	17
3.4 - Cálculo do risco de óbito.....	18
3.5 - Validação do APACHE II	18
3.6 - Análise dos dados	19
4 – RESULTADOS	20
5 – DISCUSSÃO	49
6 – CONCLUSÕES.....	67
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
8 – APÊNDICE	
A (protocolo de avaliação dos casos de pancreatite aguda)	87
B (tabelas).....	91
Dados relativos à construção da curva ROC e cálculo da AUC.....	94
9 – ANEXO	
A (score de APACHE II)	95
Cálculo do Risco de Óbito.....	97

1. Introdução

A incidência de pancreatite aguda biliar (PAB) é baixa e acomete cerca de 5% dos pacientes tratados cirurgicamente por colelitíase (SAKORAFAS; TSIOTOU, 2000; SANTOS et al, 2003a; YOO; SUN; CHOO, 2005). A incidência anual de PAB nos pacientes com colelitíase varia de 0,05 a 1 % (VENNEMAN et al, 2005) e é maior em pacientes com cálculos pequenos, menores do que 5 mm de diâmetro ou com minilitíase (LEVY et al, 2005; VENNEMAN et al 2005; WHITCOMB, 2006).

A PAB decorre da migração de cálculos da vesícula biliar para o colédoco, os quais geralmente são eliminados com as fezes e previne a recorrência da doença. A influência da permanência do cálculo no colédoco sobre a evolução da PAB após sua instalação ainda não está bem estabelecida, o que explica, em parte, a controvérsia acerca da indicação de procedimentos avaliativos para a via biliar bem como do momento da remoção desses cálculos.

De acordo com a classificação de Atlanta, proposta em 1992, a pancreatite aguda (PA) pode ser branda ou grave. Na forma branda, ocorre mínima disfunção orgânica. Na forma grave, há falência de um ou mais órgãos, principalmente choque (pressão sistólica < 90 mmHg), insuficiência respiratória ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg), insuficiência renal (creatinina > 2,0 após reidratação), sangramento gastrointestinal (>500 ml/24 horas). Ainda, na forma grave podem ocorrer complicações locais (necrose pancreática, abscesso ou pseudocisto), há três ou mais critérios de Ranson (1974;1982) ou o escore baseado nos critérios do Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) é igual ou maior que 8 pontos (BANKS et al, 2006; BRADLEY, 1993; HEINRICH et al, 2006).

A PA também será considerada grave quando ocorrer complicações sistêmicas, como a coagulação intravascular disseminada (CIVD): plaquetas ≤ 100.000 mm^3 , fibrinogênio < 1,0 g/l e produtos da degradação do fibrinogênio maior do que 80 $\mu\text{g/ml}$ ou graves distúrbios metabólicos, como o nível do cálcio $\leq 7,5$ mg/dl (BRADLEY, 1993).

Considerando que a PAB é precedida, na grande maioria dos casos, de episódios de dor biliar, a colecistectomia, realizada após os primeiros surtos sintomáticos, pode prevenir essa complicação. Com o advento da colecistectomia por via laparoscópica, em 1991, a taxa de colecistectomia na América do Norte aumentou de 30 a 60%, principalmente em virtude das operações realizadas de forma eletiva (COHEN et al, 1996; LEGORRETA et al, 1993; STEINER et al, 1994). A maioria das colecistectomias é realizada em pessoas com dor biliar, o sintoma mais freqüente da litíase biliar (SHEA et al, 1998) e, portanto, antes da ocorrência de complicações. A indicação do tratamento da colelitíase assintomática é discutível e

recomendável em algumas situações de exceção (GENTLEMAN et al, 1996; GRACIE; RANSOHOFF, 1982).

As vantagens do emprego da via laparoscópica permitem a realização das colecistectomias em regime ambulatorial, o que reduz ou elimina as listas de espera (SANTOS et al, 2001). Ademais, a ampliação do acesso ao tratamento cirúrgico dos pacientes com colelitíase por meio da colecistectomia por videolaparoscopia, em regime ambulatorial, pode ainda reduzir a incidência de complicações como a colecistite aguda (URBACH; STUKEL, 2005), a coledocolitíase, a colangite e a pancreatite aguda.

Com base nas informações fornecidas pelo Centro de Processamento de Dados Hospitalares do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), entre os anos de 1995 e 1999 foram realizadas 12.936 colecistectomias na rede hospitalar da Divisão Regional de Saúde XIII (DRS XIII). No mesmo período, o Grupo de Avaliação de Desempenho do Hospital das Clínicas (HC) apurou a realização de 1.768 operações realizadas no HC, 523 (29,6%) foram realizadas por videolaparoscopia.

Ainda, na rede hospitalar da DRS XIII entre os anos de 2000 e 2004 foram realizadas 15.327 colecistectomias, e dentre as 1.363 realizadas no HC, a via laparoscópica foi empregada em 873 (64,0%) dos casos. A DRS XIII do Estado de São Paulo abrange 25 cidades e contava com uma população de 1.109.034 habitantes no censo do IBGE do ano de 2000. No ano de 2006 a população foi de 1.236.736 habitantes. Houve um aumento de 18,5% nas colecistectomias entre os anos de 2000 e 2004 para um aumento populacional de 11,5%, em 6 anos, bem como ampliação do tratamento por meio do acesso videolaparoscópico.

A colecistectomia pela via videolaparoscópica, por ser menos invasiva, ampliou o acesso dos pacientes ao tratamento da colelitíase e influenciou a prática clínico-cirúrgica mediante implantação do tratamento em regime ambulatorial (SANTOS et al, 2001). Por outro lado, no nosso meio, a ressonância nuclear magnética (RNM) agregou valor ao diagnóstico e à seleção do tratamento da litíase na via biliar principal (LVBP) (SANTOS et al, 1997).

A RNM foi introduzida no HC em 1996 e a colangiopancreatografia por ressonância nuclear magnética (CRNM) passou a ser empregada na avaliação de pacientes com icterícia obstrutiva, deslocando assim o papel da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) para o campo da terapêutica (SANTOS et al, 1997).

Acosta, Pellegrini e Skinner (1980) sugeriram que a obstrução ampular na PAB é um “insulto único” persistente que agrava a inflamação pancreática, enquanto Neoptolemos (1989) sugeriu o modelo de “insultos múltiplos” consistindo de repetidos episódios de obstrução do ducto pancreático. As duas teorias indicam que há uma oportunidade para o alívio da obstrução bileopancreática antes que a inflamação pancreática evolua para necrose pancreática e peripancreática e se transforme numa doença sistêmica.

Os trabalhos prévios não avaliaram especificamente o subgrupo de pacientes com obstrução bileopancreática persistente. Estes pacientes, entretanto, são aqueles que, em tese mais se beneficiariam com a papilotomia endoscópica precoce (ORIA et al, 2007).

Desta forma, a recomendação para realizar a CRNM em pacientes portadores de PAB com colestase tem o objetivo de identificar os casos onde há persistência do cálculo na via biliar. Assim, a realização da CPRE estaria indicada nos casos de coledocolitíase comprovada, visto que a maioria dos cálculos que migram da vesícula para o colédoco e provocam a inflamação pancreática são pequenos e podem ser eliminados, de forma espontânea, para o duodeno.

Há evidências experimentais (ACOSTA; PELLEGRINI; SKINNER, 1980; RÜNZI et al, 1993; SENNINGER et al, 1986), e clínicas (ACOSTA et al, 1978; MERCER et al, 1984; STONE; FABIAN; DUNLOP, 1981) de que a obstrução da ampola de Vater não somente pode iniciar, mas manter e agravar a pancreatite (ACOSTA; RONZANO; PELLEGRINI, 2000).

Na avaliação de 97 pacientes com PAB secundária a cálculo impactado na ampola de Vater demonstrou-se que a duração da obstrução é o principal fator determinante da gravidade da lesão pancreática (ACOSTA et al, 1997). A incidência de lesão pancreática grave ocorreu em 8,1% dos pacientes quando a obstrução foi de até 24 horas; em 10,6 % se a obstrução foi de 25 a 48 horas; e em 84,6% quando a obstrução persistiu por mais de 48 horas. Todavia, a avaliação da desobstrução da ampola de Vater, no grupo controle, foi feita por intermédio do rápido alívio da dor, da presença de bile no suco gástrico, da súbita diminuição da amilase, de uma redução de 50 % ou mais do nível de bilirrubina ou da recuperação do cálculo migrado nas fezes.

Na atualidade os pacientes com pancreatite grave ou que está se agravando com obstrução biliar são submetidos a CPRE com esfínterectomia endoscópica (ES). Contudo, este grupo é minoritário, pois numa avaliação de Acosta, Ronzano e Pellegrini (2000), em 88% dos casos, os cálculos migraram espontaneamente em 48 horas, com

resolução rápida e completa da doença, prescindindo, portanto, da cirurgia de emergência e da CPRE com ES.

A dificuldade, na prática clínica, é predizer quais seriam os pacientes que se beneficiariam com a CPRE com ES. Para Acosta, Ronzano e Pellegrini (2000), a dor persistente, a progressão da icterícia, o aspirado gástrico sem bile, a sensibilidade epigástrica, o íleo paralítico e a febre são indicativos de obstrução ampular. A avaliação de 121 pacientes, sendo 23 com sinais de obstrução ampular e operados entre 18 e 48 horas (média de 37 horas), demonstrou que somente 14 dos 23 (61%) apresentavam cálculo impactado na ampola, e 3 (13%) tinham cálculo não impactado na via biliar principal (VBP). Nos outros 98 (81%) pacientes sem sinais de obstrução da via biliar, operados entre 1 a 17 dias (média de 4,3 dias), 100% tinha a ampola de Vater p rvea no momento da cirurgia, mas 17% tinham cálculo não impactado na VBP.

Acosta et al (2006) monitoraram a permeabilidade da ampola de Vater nas primeiras 48 horas da PAB em 61 pacientes, mediante avaliação clínica e das bilirrubinas séricas a cada 6 horas, associado à ultra-sonografia, tomografia computadorizada (TC - em 7 pacientes com intervalo médio de 4 dias) ou CRNM (8 pacientes com intervalo médio de 4,2 dias). Em 52 pacientes (85,3%) houve desobstrução biliar em até 48 horas. A desobstrução ocorreu de forma espontânea em 38 (62,3%) e mediante CPRE com ES em 14 (23,0%). A taxa de complicações neste grupo foi de 8,0%. No grupo ($n=9$) em que a desobstrução biliar ocorreu após 48 horas (14,7%), sendo 6 (9,8%) espontaneamente e 3 (4,9%) por CPRE com ES, a taxa de complicações foi de 78,0% (flegmão pancreático e colangite).

Desta forma, em aproximadamente 80,0% dos pacientes, o cálculo é eliminado espontaneamente dentro de 48 horas, tornando a CPRE de urgência, nesse grupo, dispensável. Todavia, um pequeno, mas não insignificante grupo de pacientes, tem o cálculo impactado durante tempo maior (ACOSTA; RONZANO; PELLEGRINI, 2000) ou permanente (WHITE, 1966), o que pode levar à pancreatite aguda grave ou morte (WILSON; IMRIE; CARTER, 1988).

Alguns trabalhos, prospectivos e com casos selecionados de forma aleatória, sugerem que a remoção precoce do cálculo da VBP resulta em redução da morbidade dos pacientes e pode evitar a progressão da pancreatite aguda branda para grave (FAN et al, 1993; NEOPTOLEMOS et al, 1988a, b). Essas observações têm sustentado a recomendação geral e a prática freqüente de indicar a CPRE precoce para retirar e excluir a presença de cálculos no ducto biliar principal de todo paciente com PAB (MAKARY et al, 2005).

Outros investigadores ressaltaram, contudo, que CPRE de rotina beneficiaria somente um pequeno número de pacientes com persistência do cálculo na VBP e que, na maioria das vezes, realiza-se um procedimento invasivo desnecessário, com seus riscos associados (CHANG et al, 2000; FÖLSCH et al, 1997; HAMMARSTROM et al, 1999). Essas ponderações indicam a necessidade de identificar por meio de métodos menos invasivos, do tipo ultra-sonografia endoscópica (USE) ou CRNM, a existência de coledocolitíase com impactação do cálculo na papila após o surto de PAB (MAKARY et al, 2005).

A dúvida acerca da existência da coledocolitíase sempre ocorre após um surto de PAB. A prevalência de coledocolitíase nas colecistectomias eletivas é de 8 a 12%. (KOO; TRAVERSO, 1996; SACKIER et al, 1991; TRAVERSO et al, 1993). Critérios clínicos, como a gravidade da pancreatite ou a elevação das bilirrubinas séricas na admissão, não são confiáveis na seleção daqueles pacientes com cálculo persistente na via biliar principal, e que mais provavelmente se beneficiariam com a CPRE precoce (MAKARY et al, 2005).

A RNM é um exame de imagem que representa uma alternativa não invasiva de colangiografia. A técnica é capaz de criar uma projeção de imagens similares à colangiografia direta, com alta resolução dos ductos biliares para detecção dos cálculos intra-ductais. A CRNM pode ser obtida sem o emprego de contraste intravenoso quando se deseja avaliar apenas a via biliar e evita a exposição às radiações ionizantes. Ainda, ao contrário da ultra-sonografia (US) e da CPRE, a CRNM é menos operador dependente. Também é capaz de detectar outras doenças biliares, como a litíase biliar (sensibilidade de 92,5% vs 91% da US), a colecistite aguda (sensibilidade de 75% e especificidade de 88% vs sensibilidade de 50% da US) e a pancreatite aguda (sensibilidade de 90,3% vs 87,0% da TC) (ELIAS JUNIOR 2002; MAKARY et al, 2005).

Na avaliação da pancreatite aguda com RNM, feita por Hallal et al (2005), foi obtida sensibilidade de 100%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo (VPP) de 50%, valor preditivo negativo (VPN) de 100% e acurácia de 92%. A CRNM também tem a vantagem de demonstrar a anatomia biliar intraductal e extraductal, bem como a anatomia regional.

As contra-indicações da CRNM são a obesidade grave, a claustrofobia grave e a presença de dispositivo magnético como o implante de marcapasso cardíaco (MAKARY et al, 2005), do desfibrilador cardíaco e de cliques para aneurisma cerebral (KONDO et al, 2005). Os cálculos pequenos e o edema peripancreático são as variáveis encontradas na PAB que prejudicam a capacidade de demonstrar os cálculos na via biliar principal à CRNM. (MAKARY et al, 2005).

Em 64 pacientes com PAB, a CRNM identificou cálculo na via biliar principal em 17 pacientes (27,0%) e foi confirmada por CPRE em 16 casos (sensibilidade de 94,0%), sendo que o intervalo médio da admissão à realização da CRNM foi de um dia, e de 2 dias para a CPRE. Para o diagnóstico da litíase da via biliar principal (LVBP), a sensibilidade foi de 94% e a especificidade foi de 98% para a CRNM, de 27% e 100% para a US, de 65% e 49% para a bilirrubina ≥ 2 mg/dl e de 59% e 49% para a fosfatase alcalina ≥ 180 IU/L, respectivamente (MAKARY et al, 2005).

A USE tem alta sensibilidade, especialmente para cálculos pequenos do ducto biliar principal. Numa avaliação da USE, CRNM e colangiografia por tomografia helicoidal, a sensibilidade foi de 100%, 67% e 67% para cálculos de 1 a 4 mm, respectivamente; já para cálculos maiores do que 5 mm, a sensibilidade foi de 100% nos três tipos de exame; a especificidade, considerando todos os tamanhos de cálculos, foi de 50%, 75% e 75%; a acurácia foi de 93%, 86% e 86% respectivamente (KONDO et al, 2005). Os autores sugerem que, quando o diagnóstico e tratamento necessitam ser imediatos, a USE é a primeira escolha porque tem melhor sensibilidade para os cálculos pequenos. Quando os exames não são de urgência, a CRNM deveria ter a preferência, pois é menos invasiva. A escolha entre estes exames depende da disponibilidade dos equipamentos e da ausência de contra-indicações de cada modalidade.

Os pacientes admitidos em até 48 horas após o início da PAB podem ser distribuídos em três subgrupos com base no exame físico, nos exames laboratoriais e nos estudos por imagem (ORIA et al, 2007): 1- um pequeno subgrupo pode ter colangite associada, com indicação imediata de papilotomia endoscópica (LAI et al, 1992); 2- pacientes sem parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos de obstrução bileo-pancreática, onde a CPRE com papilotomia não foram benéficas mesmo quando realizadas em até 72 horas do início dos sintomas (FÖLSCH et al 1997); 3- pacientes com parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos de obstrução bileopancreática, sem evidências de colangite aguda.

O último subgrupo com 102 pacientes foi selecionado de forma aleatória para realização de tratamento clínico ou CPRE com ES (ORIA et al 2007). Nos pacientes submetidos a tratamento clínico inicial foi encontrado cálculo no ducto biliar principal em 40,0% das colangiografias intra-operatórias, sendo a cirurgia realizada na mesma internação, com média de 14,4 dias de permanência hospitalar. Naqueles tratados por meio de CPRE com ES, realizada em até 72 horas do início da PAB, observou-se litíase na via biliar em 72,0%. Na evolução dos grupos, a papilotomia endoscópica não teve efeito significativo na mudança do escore de falência orgânica nem na progressão das lesões pancreáticas e

peripancreáticas. Este estudo não demonstrou que a CPRE precoce reduz a inflamação local e sistêmica em pacientes com PAB e obstrução bileopancreática, excluídos os casos de colangite aguda.

A avaliação clínica da magnitude dos efeitos da pancreatite aguda não tem se mostrado um método confiável nas primeiras 48 horas após o início da doença, desta maneira levando a pesquisa de métodos mais objetivos para graduar a gravidade (CORFIELD et al, 1985). O escore de APACHE II tem sido preferido em relação ao escore de Ranson porque permite avaliação mais precoce da gravidade da PA com grau similar de acurácia (CHATZICOSTAS et al, 2002). A classificação de Ranson (1982) foi utilizada por muitos anos, mas tem a desvantagem de requerer 48 horas para sua completa avaliação (BANKS et al, 2006).

Os achados clínicos de gravidade, incluindo sede, débito urinário baixo, taquicardia progressiva, taquipnéia, hipoxemia, agitação, confusão mental, aumento do nível do hematócrito e falta de melhora dos sintomas em 48 horas são sinais de alarme e iminente doença grave. Se tais sintomas ocorrerem, a admissão em unidade de terapia intensiva deve ser considerada.

Os cuidados intensivos também devem providenciados em pacientes com risco de rápida deterioração de suas condições, incluindo idade acima de 55 anos (RANSON; RIFKIND; TURNER, 1976), necessidade de reposição de fluídos, monitorização da volemia, falência renal ou comprometimento pulmonar (NATHENS et al, 2004; WHITCOMB, 2006).

A gravidade da pancreatite é definida pela presença de falência orgânica, complicações locais ou ambas (BRADLEY, 1993; RANSON; RIFKIND; TURNER, 1976; BALTHAZAR et al, 1990; KNAUS et al, 1985; LARVIN; McMAHON, 1989). É fundamental identificar pacientes que tenham um alto risco de doença grave, visto que eles requerem monitorização cuidadosa (WHITCOMB, 2006). Os marcadores reconhecidos do risco de doença grave incluem exames laboratoriais específicos que meçam a resposta inflamatória sistêmica, como a Proteína C Reativa (PCR), os sistemas de escores que avaliam a inflamação ou a falência orgânica (critérios de Ranson e o escore de APACHE II), e os achados de imagens (ARVANITAKIS et al, 2004; BALTHAZAR et al, 1990).

O escore de APACHE II está entre os melhores preditores de gravidade na admissão, enquanto o nível de PCR é útil quando se avalia 24 a 48 horas após o início dos sintomas (PAPACHRISTOU; WHITCOMB, 2005). Outros marcadores também devem ser considerados. A obesidade (índice de massa corporal ≥ 30) esta associada com um aumento do risco de um curso clínico grave em 2 a 3 vezes (MARTINEZ et al, 2004). O hematócrito

acima de 44 é outro fator de risco para a necrose pancreática (BAILLARGEON et al, 1998), embora seja um pobre preditor da gravidade da doença (WHITCOMB, 2006). Cerca de 20 a 40% dos pacientes com doença grave podem não ser detectados tanto pelos critérios de Ranson quanto aos do APACHE II antes da deterioração clínica (LARVIN; McMAHON, 1989; FAN et al, 1993; WILSON; HEATH; IMRIE, 1990, CHATZICOSTAS et al, 2002).

Numa revisão de Banks et al (2006), o APACHE II foi empregado na admissão e durante as primeiras 72 horas, com mortalidade < 4,0% para os casos com APACHE II < 8 e de 11-18% se o escore era ≥ 8 (BLUM et al, 2001; JOHNSON et al, 2004; LANKISCH et al, 2002; PEREZ et al, 2002; MALANGONI; MARTIN, 2005; METTU et al, 2003). A vantagem do uso do escore de APACHE II é a disponibilidade de informação nas primeiras 24 horas e diariamente (CHATZICOSTAS et al, 2002; WHITCOMB, 2006). Geralmente, quando o escore do APACHE II aumenta nas primeiras 48 horas é fortemente sugestivo do desenvolvimento de PA grave, e se diminui, é fortemente sugestivo de PA branda (BANKS et al, 2006).

Numa revisão de Papachristou e Whitcomb (2004), a sensibilidade na admissão do APACHE II para diagnosticar a PAB grave quando se utiliza o escore ≥ 6 é de 83%-99% e especificidade de 33%-54%; quando ≥ 8 , é de 68%-71% e de 48%-67%; e se ≥ 10 , é de 52%-63% e de 66%-81%, respectivamente. Em 24 horas, quando o escore utilizado é de ≥ 8 , a sensibilidade é de 63% e a especificidade de 73%; após 48 horas, a sensibilidade varia de 56% a 78% e a especificidade de 52%-64%.

Um outro critério que pode ser utilizado para avaliar a gravidade da PA é a hemoconcentração. Na PA grave, há considerável extravasamento do fluido intravascular para o terceiro espaço como resultado de mediadores inflamatórios, bem como inflamação local causada por grande exsudato rico em enzimas pancreáticas. A redução do volume intravascular pode ser detectada pelo aumento do hematócrito (HT) sérico, levando a diminuição da perfusão da microcirculação do pâncreas e resultar em necrose pancreática (BANKS et al, 2006). Na avaliação de Brown, Orav e Banks (2000), o HT ≥ 44 e o insucesso em diminuir o hematócrito da admissão em 24 horas foi o melhor preditor de PA necrosante.

Em outro estudo, Brown et al. (2002) avaliaram pacientes com hemoconcentração e concluíram que aumento do HT em 24 horas tinha um alto risco de necrose pancreática (100%). Por outro lado, quando havia redução do HT, a necrose pancreática ocorria em 59% dos casos. Embora outros autores não confirmem o papel do HT como preditor de necrose pancreática (LANKISCH et al, 2001; TALAMINI et al, 1996), há concordância que a

probabilidade de PA necrosante é baixa na ausência de hemoconcentração na admissão (BROWN; ORAV; BANKS, 2000; LANKISCH et al, 2001; GARDNER et al, 2006).

O diagnóstico e tratamento da LVBP na era laparoscópica podem incluir a CRNM e CPRE com ES pré-operatória ou CPRE com ES pré-operatória seguidas de colecistectomia laparoscópica; colangiografia intra-operatória (CIO) seguida de exploração aberta ou laparoscópica do ducto biliar comum, ou CPRE com ES no pós-operatório da colecistectomia (CHANG et al, 2000; HALLAL et al, 2005).

Nos pacientes com PAB branda, a maioria dos cálculos do ducto biliar principal passa espontaneamente para o duodeno (TENNER; DUBNER; STEINBERG, 1994), mas ocorre falha na passagem do cálculo na ampola de Vater em 20 a 30% (MAKARY et al, 2005). A incidência de coledocolitíase em pacientes operados com PAB após a recuperação clínica e normalização das enzimas é aproximadamente 20% (SEES; MARTIN, 1997). Essa constatação justifica a realização da CIO neste grupo de pacientes, mas leva a um aumento do tempo cirúrgico e há dificuldade com falha na canulação do ducto cístico em 5 a 10,0 % dos casos (FLOWERS et al, 1992; SACKIER et al, 1991). A taxa de resultados negativos, quando a CPRE é realizada sem a confirmação da coledocolitíase, é de 38-80% (AMOUYAL et al, 1994; KONDO et al, 2005; PRAT et al, 1996).

Numa meta-análise, Sharma e Howden (1999) concluíram que a CPRE com ES diminuiu a morbidade e mortalidade na PAB, mas não fizeram avaliação separada da PA grave. Outra meta-análise concluiu que CPRE com ES reduz significativamente a taxa de complicações gerais, mas sem significativo efeito na taxa de mortalidade. Análises dos subgrupos não revelaram diferença nas complicações gerais e mortalidade na PA branda abordada pela CPRE com ES, enquanto que na grave houve uma redução significativa das complicações gerais e na mortalidade (HEINRICH et al, 2006).

É consenso que a CPRE com papilotomia e extração do cálculo está indicada em pacientes com PA e concomitante colangite aguda ou persistência da obstrução biliar, com bilirrubina acima de 5 mg/dl. Não há dados que apóiem ou contra-indiquem a realização da papilotomia na PAB necrosante, se durante a realização da CPRE, não for encontrado cálculo (SSAT, AGE, ASGE, 2001).

Cerca de 85% dos casos de PA são da forma branda; em 15% (variando de 4 a 47%) ocorre a forma necrosante (BANKS et al, 2006; BLUM et al, 2001; HARTWIG et al, 2002a; LANKISCH et al, 2001; MALANGONI; MARTIN, 2005; PEREZ et al, 2002; TALAMINI et al, 1999). Entre os pacientes com PA necrosante, 33% (16 a 47%) evoluem com necrose

infectada (HARTWIG et al, 2002a; ISENMANN; RAU; BEGER, 1999; ISENMANN et al, 2004; PEREZ et al, 2002; RICHE et al, 2003).

Aproximadamente 10% dos pacientes com PA branda têm falência orgânica, mas na maioria dos casos ela é transitória com uma mortalidade muito baixa. A prevalência média da falência orgânica na PA necrosante é de 54%, variando de 29-78%. (BANKS et al, 2006; GARG et al, 2005; LANKISCH; PFLICHTHOFER; LEHNICH, 2000; PEREZ et al, 2002). A prevalência da falência orgânica na necrose infectada, de 34 a 89%, é igual ou maior do que na necrose estéril, com 45 a 73% (BANKS et al, 2006; GOTZINGER et al, 2002; ISENMAN et al, 1999; PEREZ et al, 2002).

A mortalidade global na PA é de 5,0%, com variação de 2,0 a 9,0% (BLUM et al, 2001; LANKISCH; PFLICHTHOFER; LEHNICH, 2000; TALAMINI et al, 1999). Na PA branda a mortalidade geral é, em média, de 3%, com variação de 1,0 a 7,0% (BLUM et al, 2001; LANKISCH; PFLICHTHOFER; LEHNICH, 2000), enquanto na PA necrosante é de 17,0%, com variação de 8,0 a 39,0% (BLUM et al, 2001; GARG et al, 2005; HARTWIG et al, 2002b; ISENMANN; RAU; BEGER, 1999; ISENMANN et al, 2004; LANKISCH; PFLICHTHOFER; LEHNICH, 2000; MALANGONI; MARTIN, 2005; PEREZ et al, 2002; TALAMINI et al, 1999).

A mortalidade atinge 12,0%, com variação de 2,0 a 44,0%, na necrose estéril (BANKS et al, 2006; De BEAUX; PALMER; CARTER, 1995; GARG et al; 2005; ISENMANN et al, 2004; MALANGONI; MARTIN, 2005), enquanto na vigência de necrose infectada a mortalidade atinge 30,0%, com variação de 14,0 a 62,0% (De BEAUX; PALMER; CARTER, 1995; GARG et al, 2005; ISENMANN et al, 2004; MALANGONI; MARTIN, 2005; PEREZ et al, 2002).

A mortalidade na ausência de falência orgânica é zero (De BEAUX; PALMER; CARTER, 1995; ISENMANN; RAU; BEGER, 1999; PEREZ et al, 2002), com uma falência orgânica é 3,0%, variando de 0 a 8,0% (ISENMANN et al, 1999; MCKAY; BUTER, 2003; PEREZ et al, 2002), e com falência orgânica multisistêmica é de 47,0%, variando de 28,0 a 69,0% (BANKS et al, 2006; De BEAUX; PALMER; CARTER, 1995; JOHNSON et al, 2004; ISENMANN; RAU; BEGER, 1999; MCKAY; BUTER, 2003; PEREZ et al, 2002).

Apesar da melhora dos cuidados de terapia intensiva nas últimas décadas, a taxa de mortalidade não declinou de forma significativa (MCKAY; BUTER, 2003). Dentre os óbitos, cerca de 50% ocorrem na fase precoce, isto é, nos primeiros 14 dias da admissão, e decorrem, principalmente, da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), secundária à necrose

pancreática. Os óbitos remanescentes ocorrem na fase tardia, em função de complicações infecciosas, decorrentes também da necrose pancreática (MUTINGA et al, 2000).

Desta forma, com base no prognóstico da PAB e da influência da variável tempo na sua caracterização, o acesso ao sistema de saúde e, em particular, a acessibilidade aos hospitais e aos seus recursos internos é fundamental. Os pacientes com PAB, na forma grave, requerem cuidados que inicialmente podem ser prestados em salas de estabilização clínica e depois mantidos e ampliados nas unidades de terapia intensiva. Os casos de PAB branda podem ser admitidos nos leitos de observação e depois serem conduzidos nas enfermarias. Todavia, a oferta desses recursos nos hospitais públicos de referência em urgência, no nosso meio, é geralmente insuficiente e inadequada: o número de leitos disponíveis é reduzido, o que, associado à superlotação do hospital, pode comprometer o suporte clínico-cirúrgico e consequentemente os resultados do tratamento de doenças graves (SANTOS et al, 2003a; LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007).

Frente a esse cenário, no ano de 2000, foi implantado no Município de Ribeirão Preto a Regulação Médica agregada ao Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU/192) com o objetivo de ordenar o acesso aos hospitais e assim definir as referências hospitalares para a média e elevada complexidade. A Unidade de Emergência (UE) do HC da FMRP-USP passou a ser referência preferencial para a elevada complexidade da população da DRS XIII e foi objeto de uma adequação arquitetônica e tecnológica (SANTOS, 2002, SANTOS et al, 2003b, LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007).

Os indicadores hospitalares, as condições de trabalho e de atendimento melhoraram de forma significativa com a implementação da regulação médica de urgência. Entre os anos de 1999 e 2000 ocorreu redução significativa do número de consultas na UE do HC, de 114.311 para 56.752, bem como da taxa de ocupação de 113,3 para 97,1%. De forma concomitante, houve redefinição dos espaços internos do hospital com investimentos na ampliação de leitos para tratamento de pacientes críticos que passaram de 16 (7,1% do total de leitos do Hospital) para 43 (21% da totalidade dos leitos) (SANTOS, 2002; SANTOS et al, 2003b; LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007).

Com base nessas considerações, este estudo foi delineado para avaliar a possível influência da regulação médica no acesso ao hospital, da ampliação do emprego da colecistectomia videolaparoscópica, da disponibilidade da CRNM para avaliação da via biliar pancreática e da maior oferta de leitos para cuidados intensivos no prognóstico dos casos de PAB tratados no HC.

2. Objetivos

OBJETIVO GERAL: Avaliar a influência da ordenação do acesso ao sistema de saúde pela regulação médica, da organização hospitalar para suporte à vida e da incorporação tecnológica com novas práticas clínico-cirúrgicas para abordagem da litíase biliar no prognóstico da pancreatite aguda biliar tratada em um hospital universitário de referência em urgência.

2.1 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a influência da regulação médica do acesso aos serviços hospitalares de urgência e da socialização da colecistectomia videolaparoscópica no perfil dos casos de PAB tratada nas Unidades de Emergência e Campus do HC-FMRP-USP.
- Avaliar a abordagem da hiperbilirrubinemia na PAB, considerando a disponibilidade da colangiografia por via endoscópica, intra-operatória e por ressonância nuclear magnética.
- Avaliar o prognóstico da PAB, ante a adequação arquitetônica e tecnológica e das práticas clínico-cirúrgicas implementadas nas Unidades de Emergência e Campus do HC-FMRP-USP.

3. Pacientes e Métodos

Foram estudados, retrospectivamente, os prontuários dos pacientes atendidos no HC, Unidades Campus e UE, com diagnóstico clínico de PAB, no período de 1 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2004. Foi solicitada uma pesquisa no Serviço de Arquivamento Médico (SAME) com o auxílio do Código Internacional de Doenças (CID 9- 577.0 e CID 10- K 85.0). Os prontuários foram considerados não localizados após a terceira solicitação sem sucesso, fato que ocorreu em 15 casos.

3.1 - DEFINIÇÃO DOS GRUPOS PARA ANÁLISE

A análise dos dados obtidos foi feita em 2 períodos: de 1995 a 1999 (**primeiro período**) e de 2000 a 2004 (**segundo período**). A seleção desses períodos deve-se ao fato de situarem-se temporalmente antes (1995 a 1999) e após (2000 a 2004) a implantação da Regulação Médica no âmbito do município de Ribeirão Preto e da DRS XIII. Ainda, entre esses dois períodos ocorreu a organização da Unidade de Emergência com ampliação de espaços para suporte à vida na Sala de Urgência e no Centro de Terapia Intensiva. Na abordagem da litíase biliar houve a implementação do emprego da CRNM para diagnóstico da LVBP e da colecistectomia pelo acesso videolaparoscópico.

Os dados individuais foram colhidos conforme protocolo para revisão dos prontuários, como consta no Apêndice A (páginas 87-89). Este protocolo contém dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e procedimentos diagnósticos e terapêuticos dos casos de PAB.

3.2 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de PAB, com história clínica e exames clínico-laboratoriais confirmatórios. O diagnóstico de Pancreatite Aguda foi baseado na presença de pelo menos dois dos três critérios que se seguem: 1) dor em abdome superior; 2) amilase e/ou lípase séricas igual ou maior a 3 vezes o valor normal; 3) achados na TC ou RNM característicos de pancreatite aguda (BANKS et al, 2006).

A incidência de LVBP na PAB foi obtida pela identificação da presença de cálculos nos exames de CPRE e ou CRNM e ou CIO. Foram excluídos pacientes menores de 12 anos de idade

3.3 - AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

O escore obtido por meio de parâmetros clínicos e laboratoriais para classificação de gravidade de doenças descrito por Knaus et al (1981) e, posteriormente, atualizado com a denominação de “*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*” (APACHE II) (KNAUS et al, 1985) foi empregado mediante utilização dos dados coletados nas primeiras 24 horas de admissão no HC.

Quando o dado não existia, quer seja pela ausência de anotação ou por não ter sido colhido, foi considerado o valor normal para a variável correspondente. Também foram colhidos os laudos dos exames complementares, de imagens e do tratamento. Foi verificada a descrição cirúrgica, quando realizada, registrando-se a data e os procedimentos executados.

O APACHE II foi calculado utilizando-se 5 (cinco) variáveis fisiológicas (temperatura retal, pressão arterial média, frequências cardíaca e respiratória e escala de Glasgow) e 7 (sete) exames laboratoriais (PO₂, pH arterial, sódio sérico, potássio sérico, creatinina sérica, hematócrito e leucócitos totais). Dentre as 12 variáveis, 10 têm ponderação que varia de 0 (variável dentro da normalidade) a 4 (variável com a maior alteração). Na avaliação da função renal, quando ocorre insuficiência aguda do órgão, os pontos são multiplicados por 2, resultando em oito pontos, no máximo. Para obtenção da pontuação a partir dos valores obtidos na escala de Glasgow, subtrai-se o valor encontrado pelo número 15 (15 - pontuação na escala de Glasgow), resultando numa pontuação que varia de 0 a 12. À soma dessas

variáveis, de 0 a 60, é acrescida uma pontuação relativa à idade (que varia de 0 a 6) e uma pontuação relativa a doenças crônicas (que varia de 0 a 5), totalizando, no máximo, 71 pontos. Os cálculos foram realizados conforme protocolo em Anexo A (páginas 95-97).

Posteriormente, todos estes dados foram alocados em planilhas do Excell para análise.

3.4 - CÁLCULO DO RISCO DE ÓBITO

Cada paciente estudado teve seu risco de óbito calculado a partir da avaliação clínica e dos exames obtidos na admissão do hospital e foram colocados na planilha encontrada no endereço eletrônico: www.sfar.org/scores/apache2.html. Foi obtido o escore do APACHE II e o risco de óbito.

3.5 - VALIDAÇÃO DO APACHE II

A validação do escore de APACHE II para prever o risco percentual de óbito na PAB foi realizada por meio da verificação da sensibilidade e especificidade do método quando comparado com a taxa de mortalidade real. Foi traçada uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) do escore de APACHE II para avaliação da sensibilidade, especificidade, determinação do ponto de corte e cálculo da área sob a curva ROC (AUC).

3.6 - ANÁLISE DOS DADOS

Os valores encontrados foram expressos como média e desvio padrão ou mediana e diferença interquartílica. As frequências obtidas foram expressas como valores percentuais. A influência dos possíveis fatores prognósticos na PAB foi avaliada por meio de regressão logística múltipla. O teste “t” com correção de Welch-Satterthwaite para os graus de liberdade foi utilizado para avaliar a significância das diferenças entre as médias; o teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado foram empregados para avaliar as diferenças entre as frequências. As medianas foram comparadas usando o teste Mood. Também foi utilizado o teste exato para uma proporção e, em comparações múltiplas, utilizou-se a correção de Bonferroni. O nível significância adotado foi de α igual a 0,05 (ALTMAN, 1999).

4. Resultados

Durante os 10 anos de avaliação foram diagnosticados 727 casos de pancreatite aguda; 441 (60,7%) foram tratados entre 1995-1999 e 286 (39,3%) de 2000-2004. Houve redução significativa ($p < 0,001$) dos encaminhamentos à UE, principalmente para os casos de pancreatite aguda alcoólica ($p < 0,0005$) (tabela 1).

Do total de casos, 267 eram de etiologia biliar (36,7%). Desses, 154 foram tratados no primeiro período (57,7%) e 113 no segundo (42,3%) (tabela 1 - figura 1).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com a etiologia.

Etiologia	períodos		p
	1995-1999 n = 441	2000-2004 n = 286	
Alcoólica	208 (47,2%)	93 (32,5%)	< 0,0005*
Biliar	154 (34,9%)	113 (39,5%)	0,014*
Idiopática	31 (7,0%)	27 (9,4%)	0,69*
SIDA	21 (4,8%)	13 (4,6%)	0,23*
Medicamentosa	7 (1,6%)	13 (4,6%)	0,26*
Hipertrigliceridemia	3 (0,7%)	12 (4,2%)	0,035*
Trauma	12 (2,7%)	11 (3,8%)	1,0*
LES	5 (1,1%)	4 (1,4%)	1,0*

*p considerado significativo se $< 0,00625$ ("correção de Bonferroni")
SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida; LES: lúpus eritematoso sistêmico

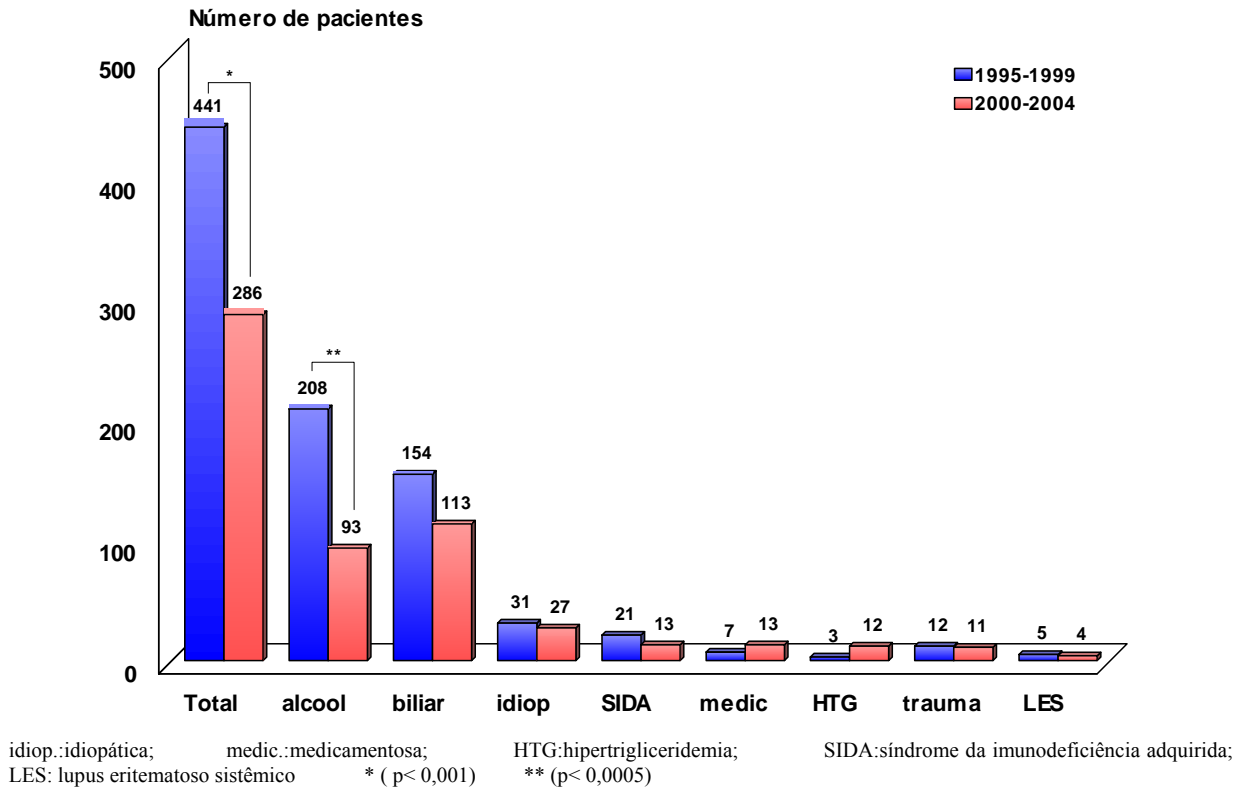


Figura 1 - Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com a etiologia.

Na comparação dos pacientes com PAB não houve diferença significativa quanto ao sexo ($p = 0,887$), a idade ($p = 0,959$), ao escore de APACHE II ($p = 0,224$) e ao tempo de internação ($p = 0,630$) entre os dois períodos estudados (tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com o sexo, idade, escore de APACHE II e tempo de internação.

		períodos		Total <i>n</i> = 267	P
		1995-1999 <i>n</i> = 154	2000-2004 <i>n</i> = 113		
Sexo	FEM	117 (76,0%)	85 (75,2%)	202 (75,6%)	0,887
	MASC	37 (24,0%)	28 (24,8%)	65 (24,4%)	
Idade*		55,9 ± 20,6	56,0 ± 18,7	-	0,959
Apache II		5,4 ± 3,6	6,0 ± 4,4	-	0,224
Tempo de internação**		9,1 ± 4,5	9,5 ± 6,6	-	0,630

* = anos (média, desvio padrão)

** = dias (média, desvio padrão)

A maior incidência dos casos de PAB, nos dois períodos, ocorreu na oitava década da vida (Figura 2). Não ocorreu diferença significativa entre os períodos avaliados (tabela 20 - apêndice B).

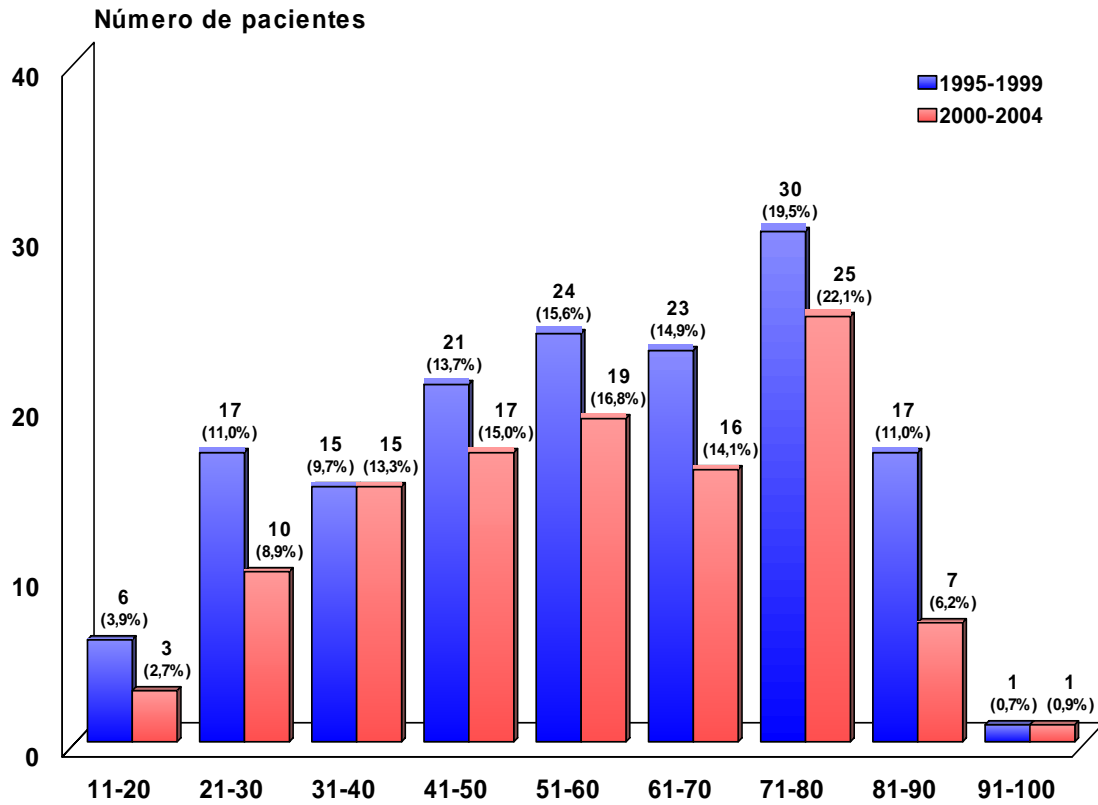


Figura 2 - Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com a faixa etária.

De acordo com o escore de APACHE II, no período de 1995-1999, 49 (31,8%) pacientes tiveram PAB grave; no segundo período, a PAB grave ocorreu em 37 (32,7%) pacientes. No primeiro período, ocorreram 105 casos (68,2%) de PAB branda e no segundo, 76 (67,3%). Não houve diferença significativa na frequência das formas branda e grave entre os dois períodos (figura 3) ($p = 0,873$).

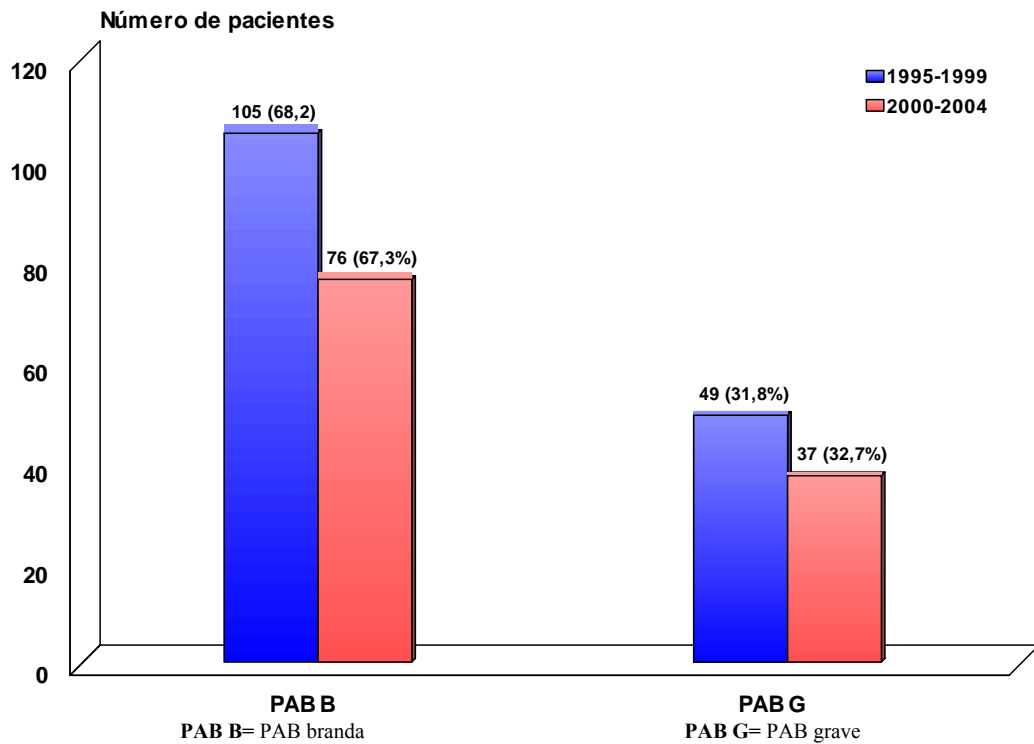


Figura 3 - Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, conforme escore de APACHE II, na forma branda (APACHE II < 8) e grave (APACHE II \geq 8).

Houve aumento de tempo decorrido entre o início dos sintomas da PAB até o momento da admissão hospitalar no segundo período ($p= 0,045$). Esse retardo foi significativo nos pacientes que apresentavam sintomas de até 24 horas ($p = 0,001$) (figura 4 e tabela 21 - apêndice B).

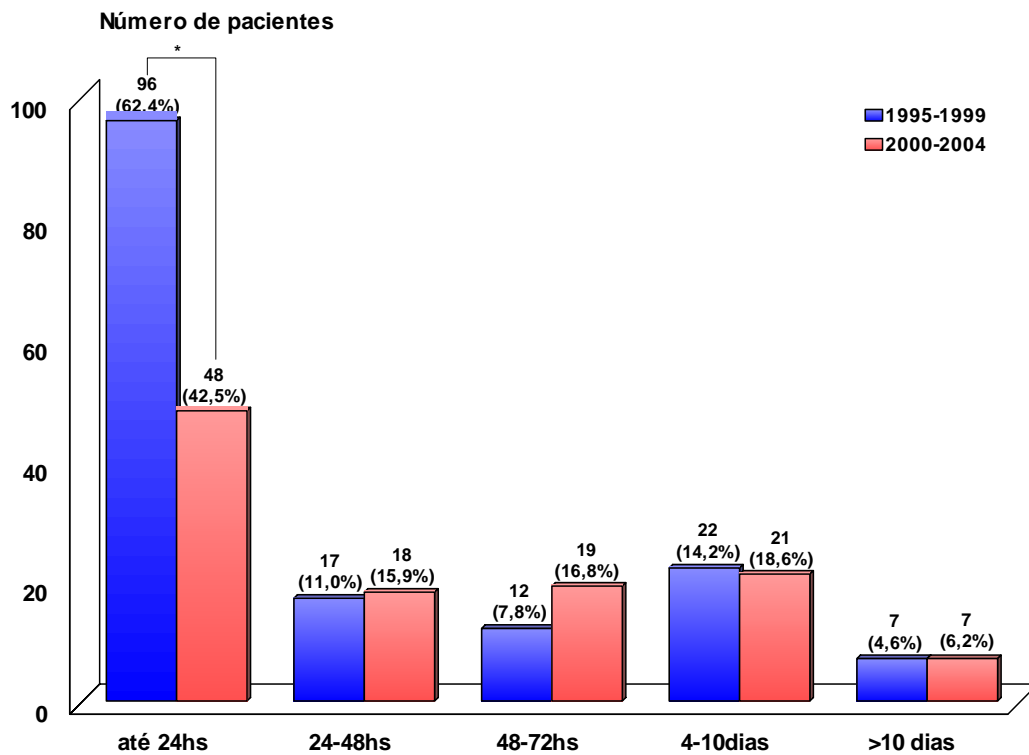


Figura 4 - Tempo decorrido do início dos sintomas até a admissão hospitalar dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004. * ($p = 0,001$)

A incidência de hiperbilirrubinemia foi equivalente para os dois períodos, de 55,2% ($n= 85$) no primeiro período e de 59,3% ($n= 67$) no segundo período (Figura 5). O valor médio das bilirrubinas totais no primeiro período foi de $4,57 \pm 2,41$ mg/dl, menor que no segundo período de $6,36 \pm 3,86$ mg/dl, ($p= 0,002$). A incidência de hiperbilirrubinemia total maior que 10 mg/dl foi maior no segundo período de avaliação ($p= 0,0002$) (tabela 22 – apêndice B).

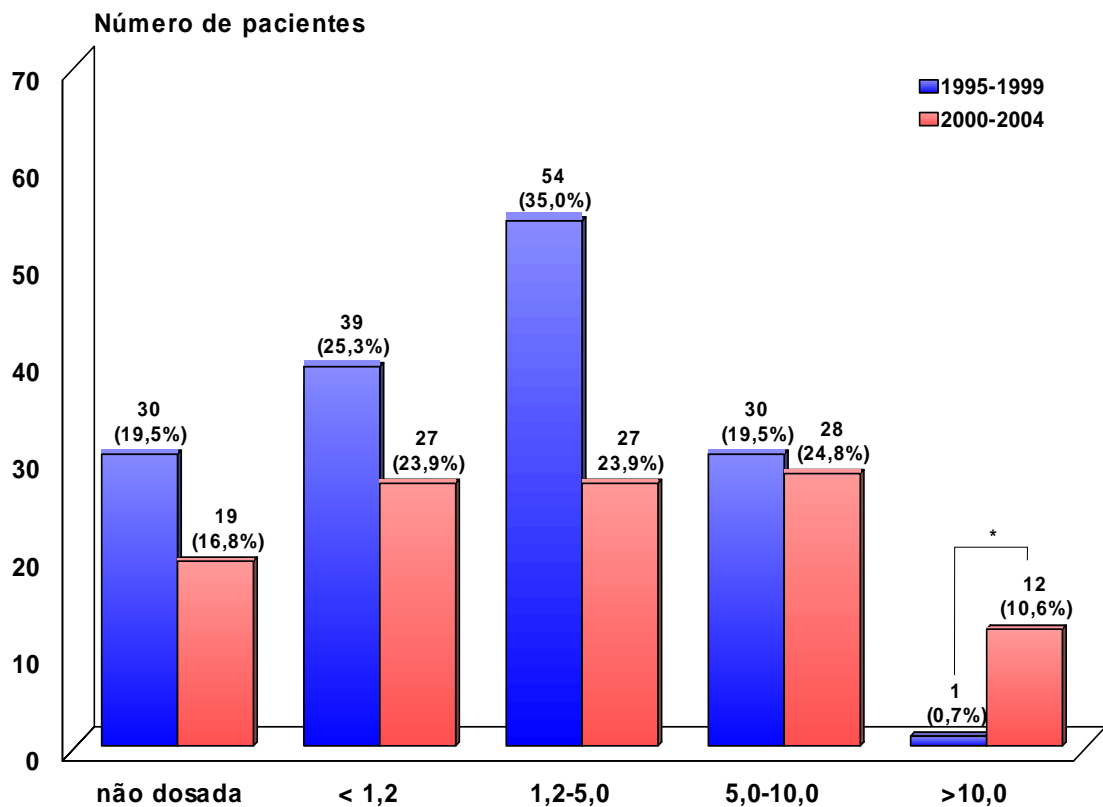


Figura 5 - Bilirrubinemia dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004. * ($p = 0,0002$)

A incidência de colestase nos pacientes com PAB na forma branda foi de 55,8% (n= 101), semelhante aos valores observados na forma grave, de 59,3% (n= 51) (p= 0,45). Na PAB branda, o valor médio da bilirrubinemia total dos pacientes foi de $4,97 \pm 3,36$ mg/dl, menor que o valor registrado na forma grave, de $6,12 \pm 2,89$ mg/dl (p= 0,039) (tabela 3).

Tabela 3 - Bilirrubinemia total dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, classificados de acordo com o escore de APACHE II, em PAB branda (APACHE II < 8) e grave (APACHE II \geq 8).

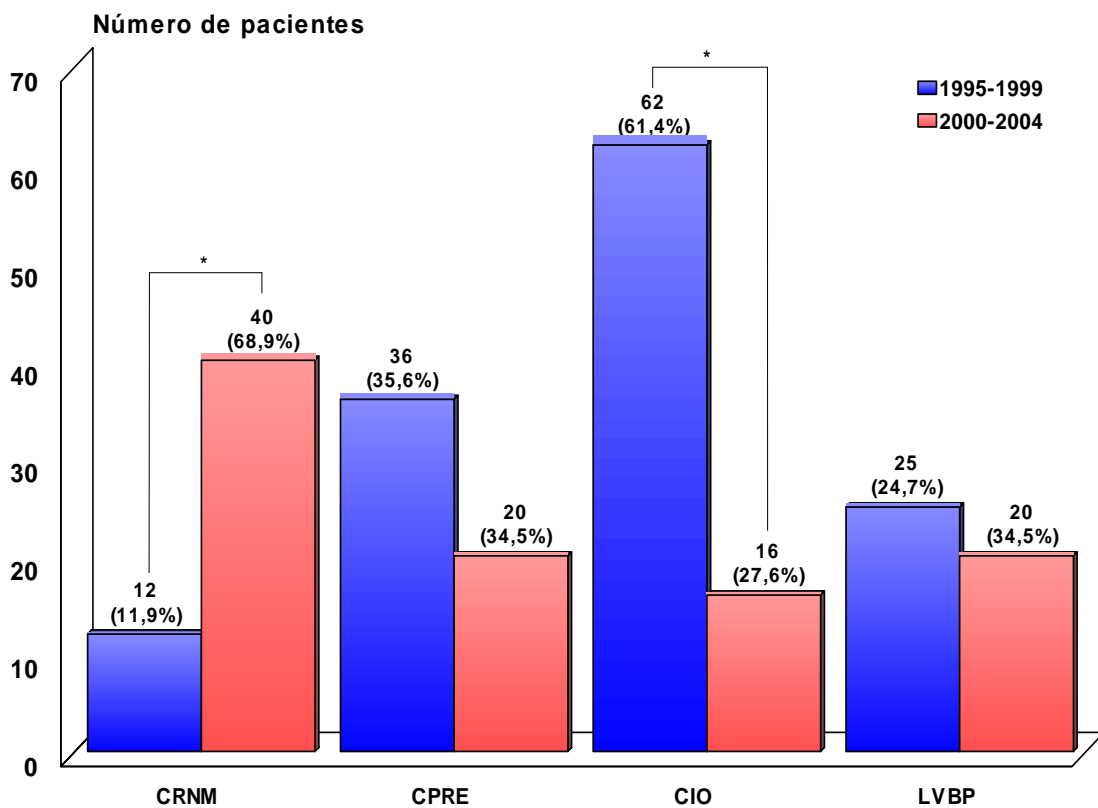
Bilirrubinemia (mg/dl)	Pancreatite Aguda Biliar		p
	Branda (n = 181)	Grave (n = 86)	
• Não dosada	32 (17,7%)	17 (19,8%)	0,685
• Dosada			
• normal ($\leq 1,2$)	48 (26,5%)	18 (20,9%)	0,31*
• hiperbilirrubinemia	101 (55,8%)	51 (59,3%)	0,45
bilirrubina (média, sd)	$4,97 \pm 3,36$ mg/dl	$6,12 \pm 2,89$ mg/dl	0,039
>1,2 a $\leq 5,0$	61 (33,7%)	20 (23,3%)	0,069*
> 5,0 a $\leq 10,0$	31 (17,1%)	27 (31,4%)	0,013*
> 10,0	9 (5,0%)	4 (4,6%)	0,91*

*p = 0,0125 (correção de Bonferroni)

sd: desvio padrão

Na investigação da via biliar principal dos pacientes com PAB, o coeficiente de exames de imagem por paciente aumentou no segundo período ($p= 0,003$), apesar de ter ocorrido redução do número de pacientes avaliados ($p= 0,019$). Houve aumento do emprego da CRNM no segundo período ($p< 0,0001$), com redução da realização de CIO ($p < 0,0001$). Não houve diferença na utilização de CPRE e na incidência de LVBP (figura 6 e tabela 4).

Ocorreu aumento na incidência de coledocolitíase à CRNM ($p=0,004$) e diminuição do tempo entre o início dos sintomas e sua realização, embora não significativo (tabela 4).



CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CIO: colangiografia intra-operatória (* $p < 0,0001$)

CRNM: colangiressonância nuclear magnética (* $p < 0,0001$)
LVBP: litíase da via biliar principal

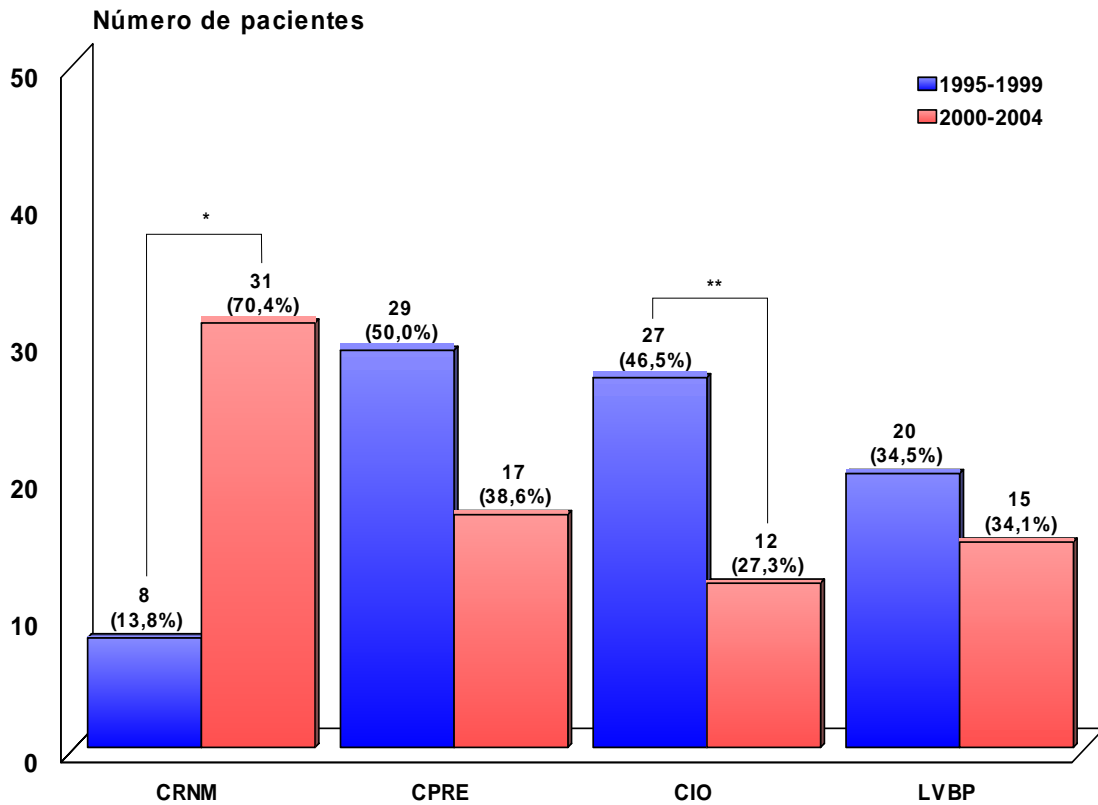
Figura 6 - Procedimentos realizados para investigação da via biliar principal e incidência de litíase, na mesma internação, em pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

Tabela 4 - Avaliação dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, na mesma internação, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, por meio das colangiografias: endoscópica (CPRE), intra-operatória (CIO) e ressonância magnética (CRNM), com a respectiva média de tempo entre o início dos sintomas e a realização dos exames e a incidência de litíase da via biliar principal (LVBP).

	períodos		p
	1995-1999 <i>n</i> = 154	2000-2004 <i>n</i> = 113	
Pacientes com PAB			
Pacientes avaliados	101 (65,6%)	58 (51,3%)	0,019
• CRNM - <i>n</i>	12 (11,9%)	40 (68,9%)	< 0,0001
Tempo para exame (dias)	8,5± 5,4 (8)	6,9± 6,1 (5,5)	0,40
LVBP (%)	1(8,3%)	7 (17,5%)	0,004
• CPRE - <i>n</i>	36 (35,6%)	20 (34,5%)	0,90
Tempo para exame (dias)	8,1 ± 5,8 (7)	8,1± 8,8 (6)	0,98
LVBP (%)	21 (58,3%)	13 (65%)	0,81
• CIO - <i>n</i>	62 (61,4%)	16 (27,6%)	< 0,0001
Tempo para exame (dias)	8,5± 3,3 (8)	11± 5,3 (11)	0,66
LVBP (%)	4 (6,4%)	6 (37,5%)	0,11
Coefficiente exame/ paciente avaliado	1,09	1,31	0,003
LVBP (%)/ pacientes avaliados	24,7% (<i>n</i> = 25)	34,5% (<i>n</i> = 20)	0,19
LVBP (%)/ total de pacientes	16,2%	17,7%	0,753

CRNM: colangioppancressonância nuclear magnética
 CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
 CIO: colangiografia intra-operatória
 LVBP: litíase da via biliar principal

Na investigação da via biliar principal dos pacientes com hiperbilirrubinemia ocorreu aumento do coeficiente de exames de imagem por paciente no segundo período ($p= 0,005$), com aumento do emprego da CRNM ($p<0,0001$) e diminuição da CIO ($p=0,047$). Não houve diferença na utilização de CPRE entre os dois períodos estudados (figura 7 e tabela 5).



CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
 CRNM: colangiressonância nuclear magnética (* $p< 0,0001$)

CIO: colangiografia intra-operatória (** $p= 0,047$)
 LVBP: litíase da via biliar principal

Figura 7 - Procedimentos realizados para investigação da via biliar principal e incidência de litíase, na mesma internação, em pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

Tabela 5 - Avaliação dos pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia, tratados no HC-FMRP-USP, na mesma internação, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, por meio das colangiografias: endoscópica (CPRE), intra-operatória (CIO) e ressonância magnética (CRNM), com a respectiva média de tempo entre o início dos sintomas e a realização dos exames e a incidência de litíase da via biliar principal (LVBP).

Pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia	períodos		p
	1995-1999 n= 85	2000-2004 n= 67	
Pacientes avaliados	58 (68,2%)	44 (65,6%)	0,74
• CRNM - n	8 (13,8%)	31 (70,4%)	< 0,0001
Tempo para exame (dias)	8,2± 5,0(9,5)	5,9± 4,0(5)	0,25
LVBP (%)	1 (12,5%)	6 (19,3%)	0,040
• CPRE - n	29 (50%)	17 (38,6%)	0,25
Tempo para exame (dias)	7,6± 6,1(6)	6,3± 5,9(5)	0,47
LVBP (%)	17 (58,6%)	10 (58,8%)	0,45
• CIO - n	27 (46,5%)	12 (27,3%)	0,047
Tempo para exame (dias)	8,2± 2,9(8)	11,2± 4,5(11,5)	0,49
LVBP (%)	3 (11,1%)	3 (25%)	0,73
Coefficiente exame/ paciente avaliado	1,1	1,4	0,005
LVBP (%)/ paciente avaliados	34,5% (n= 20)	34,1% (n= 15)	0,97
LVBP (%)/ total de pacientes	23,5%	22,4%	0,87

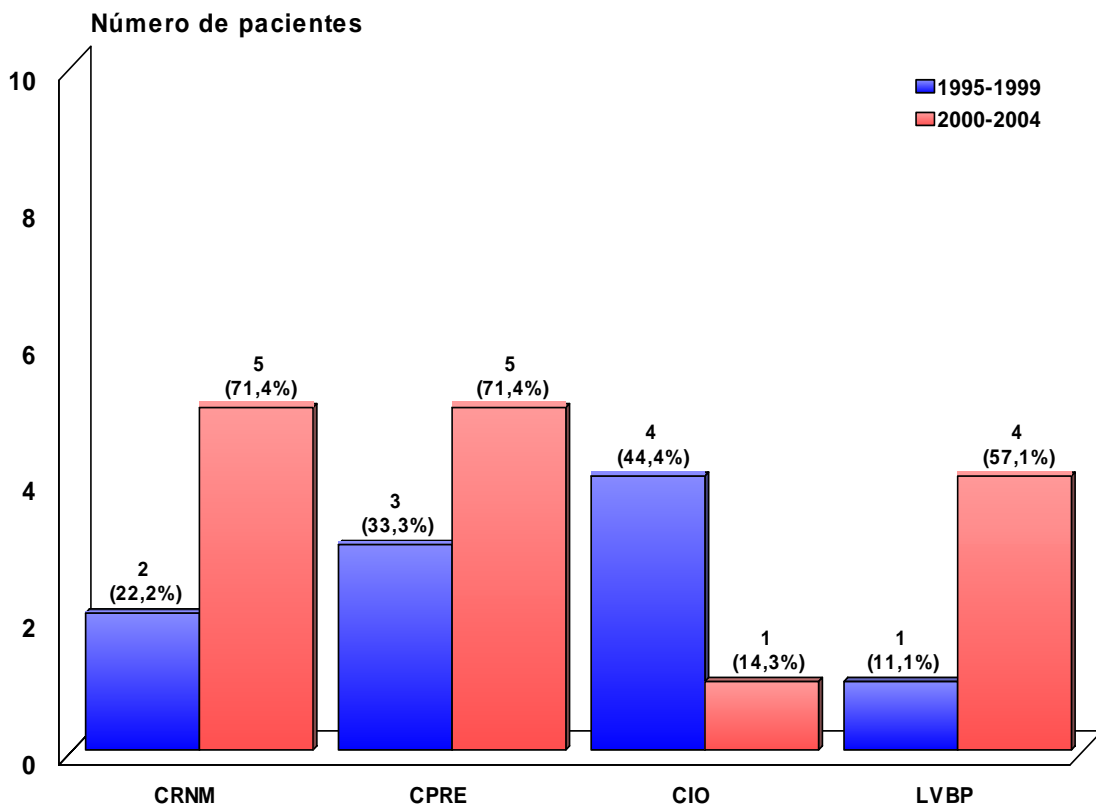
CRNM: colangiressonância nuclear magnética
CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CIO: colangiografia intra-operatória
LVBP: litíase da via biliar principal

Dentre os 21 pacientes com diagnóstico clínico de colangite, 16 foram submetidos a um ou mais exames de imagem para avaliação da via biliar principal. A incidência de litíase foi de 31,2%.

A frequência de pacientes com hiperbilirrubinemia e febre no primeiro período foi de 7,14 % ($n= 11$) e de 8,8% ($n= 10$) no segundo, sem diferença significativa. A incidência de casos graves, nesse subgrupo, de acordo com os critérios de APACHE II, no primeiro período foi de 54,5% ($n= 6$), com risco de óbito de $12,5 \pm 3,7\%$; no segundo período foi de 40% ($n= 4$), com risco de óbito de $11,2 \pm 3,8\%$. A taxa de mortalidade foi de 9,1% ($n= 1$) no primeiro período e de 10,0% ($n= 1$) no segundo (figura 8 e tabela 6).

A CPRE com papilotomia foi realizada em 3 casos do primeiro período, sendo precoce em um caso e em cinco no segundo, sendo precoce em 2 casos (tabela 6).



CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CRNM: colangiressonância nuclear magnética

CIO: colangiografia intra-operatória
LVBP: litíase da via biliar principal

Figura 8 - Procedimentos realizados para investigação da via biliar principal e da incidência de litíase, na mesma internação, em pacientes com PAB, hiperbilirrubinemia e febre, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

Os óbitos na PAB com hiperbilirrubinemia e febre foram decorrentes da SIRS. Os óbitos ocorreram no primeiro e segundo dia após a admissão, respectivamente numa paciente com 89 anos e noutra com 56, esta com comorbidades importantes.

Tabela 6 - Avaliação da via biliar, tratamento e prognóstico dos pacientes com PAB, hiperbilirrubinemia e febre, atendidos no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

	períodos		p
	1995-1999 n= 11 (7,1%)	2000-2004 n= 10 (8,8%)	
Pacientes avaliados – n (%)	9 (81,8%)	7 (70%)	0,80
• CRNM	2	5	0,45
• CPRE	3	5	0,73
• CIO	4	1	0,37
Média do tempo para colangiografia*	9,6± 3,9 (8,5)	6,6± 6,8 (5)	
Incidência de litíase/ paciente avaliado	0,11 (n= 1)	0,57 (n= 4)	
Papilotomia precoce- n (< 72 horas)	1	2	
Papilotomia tardia- n (> 72 horas)	2	3	
APACHE II < 8 n (%)	5 (45,5%)	6 (60%)	1,0
Risco de óbito (%)	4,2± 1,8 (2,8)	4,4± 1,8 (3,6)	
Taxa de óbito – n (%)	0	1 (10%)	
APACHE II ≥ 8 n (%)	6 (54,5%)	4 (40%)	0,75
Risco de óbito (%)	12,5± 3,7 (10,5)	11,2± 3,8 (9,5)	
Taxa de óbito – n (%)	1 (9,1%)	0	

CRNM: colangioressonância nuclear magnética
CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CIO: colangiografia intra-operatória
* = dias

Nos pacientes com PAB branda (escore de APACHE II <8), a utilização de exames de imagem (CPRE, CIO e CRNM) foi maior no primeiro período ($p < 0,0001$). Na avaliação do emprego isolado de cada exame, houve um aumento significativo da utilização da CRNM ($p < 0,0001$) e diminuição da CIO ($p = 0,0001$) no segundo período. A CPRE foi pouco utilizada, tanto precoce como tardiamente e com diminuição, mas sem significância, no segundo período (tabela 7).

Na PAB branda, a incidência de LVBP à CRNM, foi de 7,7% no primeiro período e 13,1% no segundo; na CIO de 6,5% e 33,3%, respectivamente. Na CPRE, a incidência de LVBP foi de 61,5% em ambos os períodos (tabela 7). A CPRE com ES foi realizada em 26 pacientes com PAB branda no primeiro período e ocorreram 2 (7,7%) complicações de natureza infecciosa: um caso evoluiu com colecistite aguda e outro com colangite. No segundo período foram realizadas 13 CPRE com ES e não ocorreram complicações. Dentre os pacientes com PAB branda que foram submetidos à CPRE com ES ocorreram 2 óbitos no primeiro período, sendo que um dos pacientes havia apresentado colangite após o procedimento.

Tabela 7 – Emprego de exames de imagem e incidência de litíase da via biliar principal (LVBP) nos pacientes submetidos à CPRE, CRNM e CIO com PAB branda (APACHE II < 8), tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

PAB BRANDA	períodos		p
	1995-1999 n = 105	2000-2004 n = 76	
CPRE n (%)	26 (24,7%)	13 (17,1%)	0,29*
Intervalo p/ exame**	30,7 ± 65,4 (9,5)	17,3 ± 35,7 (5)	0,1
LVBP n (%)	16 (61,5 %)	8 (61,5 %)	0,48
-Papilotomia precoce(< 72 h)	4 (15,4%)	6 (46,2%)	0,056
LVBP n (%)	3 (75,0%)	4 (66,7%)	
-Papilotomia tardia (> 72 h)	22 (84,6%)	7 (53,8%)	0,056
LVBP n (%)	13 (59,0%)	3 (42,9%)	
CRNM n (%)	13 (12,3%)	38 (50,0%)	< 0,0001*
Intervalo p/ exame**	44 ± 73,3 (12)	19,8 ± 28,1 (7)	0,1
LVBP n (%)	1 (7,7 %)	5 (13,1 %)	1,0
CIO n (%)	46 (43,8%)	12 (15,7%)	0,0001*
Intervalo p/ exame**	8,3 ± 3,2 (8)	70 ± 207 (11,5)	0,03
LVBP n (%)	3 (6,5%)	4 (33,3 %)	0,028
Incidência de LVBP	18 (17,1%)	13 (17,1%)	1,0

* p = 0,017 (correção de Bonferroni)

CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CRNM: colangiorressonância nuclear magnética

**= dias (média, desvio padrão, mediana)

CIO: colangiografia intra-operatória
LVBP: litíase da via biliar principal

Nos pacientes com PAB grave (escore de APACHE II \geq 8), a utilização de exames de imagem (CPRE, CIO e CRNM) foi maior no primeiro período ($p = 0,014$). Contudo, quando se avalia a utilização isolada dos exames, no segundo período ocorreu aumento na utilização de CRNM e diminuição da CIO e da CPRE, mas sem significância. A CPRE também foi pouco utilizada, tanto precoce como tardiamente (tabela 8).

A incidência de LVBP à CPRE, no primeiro e segundo períodos, foi de 57,1% e de 75,0%, respectivamente. Na CRNM, a incidência de LVBP, no primeiro período foi ausente e no segundo, de 41,6%; na CIO foi de 5,8% e 40,0%, respectivamente (tabela 8). A CPRE com ES foi realizada em 14 pacientes com PAB grave no primeiro período e ocorreram 2 (14,3%) complicações, uma de natureza infecciosa (abscesso pancreático) e um sangramento. No segundo período foram 8 CPRE com ES e ocorreu uma complicação hemorrágica (12,5%). Dentre os 3 pacientes que apresentaram complicações pós CPRE com ES, 2 morreram.

Tabela 8 - Emprego de exames de imagem e incidência de litíase da via biliar principal (LVBP), investigação e tratamento nos pacientes com PAB grave (APACHE II \geq 8), tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

PAB GRAVE	períodos		p
	1995-1999 <i>n</i> = 49	2000-2004 <i>n</i> = 37	
CPRE <i>n</i> (%)	14 (28,5%)	8 (21,6%)	0,63*
Intervalo p/ exame**	7,7 \pm 6,2 (5)	8,5 \pm 7,1 (7)	0,8
LVBP <i>n</i> (%)	8 (57,1%)	6 (75,0%)	0,65
- Papilotomia precoce (< 72 h)	2 (14,3%)	2 (25,0%)	0,60
LVBP <i>n</i> (%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
- Papilotomia tardia (> 72 h)	12 (85,7%)	6 (75,0%)	0,60
LVBP <i>n</i> (%)	7 (58,3%)	5 (83,3%)	
CRNM <i>n</i> (%)	6 (12,2%)	12 (32,4%)	0,044*
Intervalo p/ exame**	26,3 \pm 28,4 (14)	21,7 \pm 37,8 (6,5)	0,3
LVBP <i>n</i> (%)	0	5 (41,6%)	0,11
CIO <i>n</i> (%)	17 (34,6%)	5 (13,5%)	0,048*
Intervalo p/ exame**	14,4 \pm 23,5 (9)	13,2 \pm 5,9 (11)	0,34
LVBP <i>n</i> (%)	1 (5,8%)	2 (40,0%)	0,12
Incidência de LVBP	9 (18,4%)	10 (27,0%)	0,34

* $p = 0,017$ (correção de Bonferroni)

CRNM: colangiressonância nuclear magnética

CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

**= dias (média, desvio padrão, mediana)

LVBP: litíase da via biliar principal

CIO: colangiografia intra-operatória

A bilirrubinemia total verificada nos pacientes que foram submetidos a exames de imagens para investigação da presença de LVBP após PAB, considerando-se o primeiro exame realizado, foi significativamente menor nos que realizaram CIO quando comparado com as outras formas de colangiografia, a CPRE e a CRNM. Não houve diferença entre a bilirrubinemia dos pacientes que realizaram CPRE e CRNM.

A incidência de LVBP foi maior na CPRE ($p < 0,0005$) e não houve diferença entre a CRNM e a CIO.

Tabela 9 - Valores médios das bilirrubinas totais, da fosfatase alcalina, das aminotransferases, do tempo decorrido até a realização dos exames de imagem e incidência de litíase da via biliar principal (LVBP) dos pacientes com PAB, na mesma internação, tratados no HC-FMRP-USP, no período de 1995 a 2004, e submetidos à CPRE, CIO e CRNM.

Exames bioquímicos	CPRE <i>n</i>= 44	CRNM <i>n</i>= 52	CIO <i>n</i>= 61	p
Bilirrubinemia total (mg/dl)*	5,0± 3,4 (42)	4,6 ± 3,8 (49)	2,5 ± 2,3 (47)	<0,0005
Fosfatase alcalina*	173± 92 (12)	216±149 (25)	123 ± 74 (7)	0,39
AST*	207± 250 (25)	137 ± 134 (43)	138 ± 110 (24)	0,28
ALT*	163± 136 (10)	154±111 (27)	80 ± 11 (2)	0,65
Tempo médio entre início dos sintomas e exame (dias)*	9,2 ± 5,4 (8,5)	9,9 ± 6,8 (8,5)	10,2 ± 4,5 (9,5)	0,96
Incidência de LVBP <i>n</i> (%)	26 (59,1%)	8 (15,4%)	4 (6,6%)	<0,0005

Valores normais: BT (bilirrubina total)= até 1,2mg/ dl
 FA (fosfatase alcalina)= 21-85 U.I./ml
 AST (aspartato transferase)= até 40 U Wroblewski/ml
 ALT (alanina transferase)= 35 U Wroblewski/ml
 * = média, desvio padrão, mediana

Dentre os 45 pacientes com LVBP, ocorreram 4 óbitos (8,9%). No primeiro período foram tratados 25 pacientes e ocorreram 3 óbitos (12%); 2 apresentavam escore de APACHE II < 8. No segundo período de estudo ocorreu 1 óbito (5%) e o paciente tinha escore de APACHE II ≥ 8. Os quatro óbitos ocorridos nos pacientes com PAB e LVBP apresentavam, em média, bilirrubina total de 4,7± 1,9 mg/dl. Foram submetidos à CPRE com ES (dois procedimentos foram realizados em até 72 horas) e ainda, um deles foi submetido à necrosectomia. A causa do óbito foi sepse em três casos (colangite, abscesso pancreático e infecção da necrose) e falência de múltiplos órgãos (FMO) no caso remanescente (tabelas 10 e 11).

Tabela 10 - Escore de gravidade, tratamento da LVBP e prognóstico dos pacientes com PAB, abordados na mesma internação, no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

	períodos		p
	1995-1999	2000-2004	
Pacientes com PAB	n= 154	n= 113	
LVBP	25 (16,2%)	20 (17,7%)	0,19
APACHE II < 8	16 (64%)	11 (55%)	0,80
Risco de óbito (%)	5,2±1,8 (5,1)	5,2± 1,6 (5,1)	0,54
Papilotomia precoce -n (<72 h)	3	3	0,36
Papilotomia tardia (n)	11	4	
Coledocotomia + DBD- (n)	1	3	0,183
Taxa de óbito- n (%)	2 (12,5%)	0	0,49
APACHE II ≥ 8	9 (36%)	9 (45%)	0,80
Risco de óbito (%)	12,7± 5,3 (10)	16,9± 8,7 (15)	0,317
Papilotomia precoce -n (<72 h)	1	1	1,0
Papilotomia tardia- (n)	8	5	
Coledocotomia + DBD- (n)	0	2	0,47
Taxa de óbito- n (%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1,0

DBD: derivação biledigestiva

Tabela 11 - Escore de gravidade, tratamento da litíase da via biliar principal (LVBP) e prognóstico dos pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia, abordados na mesma internação, no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

	períodos		p
	1995-1999	2000-2004	
Pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia	n= 85	n= 67	
LVBP	20 (23,5%)	15 (22,4%)	0,97
APACHE II < 8	12 (60%)	8 (53,3%)	1,0
Risco de óbito-(%)	5,2± 1,9(5,1)	5,3± 1,5(5,4)	0,63
Papilotomia precoce- n (<72h)	3	3	0,49
Papilotomia tardia- n	8	2	
Coledocotomia + DBD- n	1	3	0,23
Taxa de óbito -n (%)	2 (16,7%)	0	0,48
APACHE II ≥ 8	8 (40%)	7 (46,7%)	1,0
Risco de óbito (%)	12,6± 5,7(10)	18± 9,7(17)	0,43
Papilotomia precoce- n (< 72 h)	1	1	0,33
Papilotomia tardia- n	7	4	
Coledocotomia + DBD- n	0	2	0,45
Taxa de óbito -n (%)	1 (12,5%)	1 (14,3%)	1,0

DBD: derivação bileodigestiva

LVBP: litíase da via biliar principal

A TC foi realizada em 181 (67,8%) dos pacientes com PAB, 160 (88,4%) pacientes sobreviveram e 21 (11,6%) faleceram. Não foi encontrada diferença na distribuição entre os sobreviventes e óbitos na classificação de Balthazar, entretanto, o tempo entre o início dos sintomas até a realização da TC foi menor nos pacientes que morreram ($p= 0,005$) (tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995 e 2004, de acordo com a sobrevivência e o óbito, a classificação de Balthazar e a avaliação do tempo do início dos sintomas até a realização da TC.

Classificação de BALTHAZAR***	Sobreviventes <i>n</i> = 160 (88,4%)	Óbitos <i>n</i> = 21 (11,6%)	p
A	31 (19,4%)	3 (14,3%)	0,77**
B	50 (31,3%)	2 (9,5%)	0,068**
C	61 (38,1%)	9 (42,9%)	0,67**
D	10 (6,2%)	2 (9,5%)	0,33**
E	8 (5,0%)	5 (23,8%)	0,036**
Tempo médio para exame*	3,7± 4,1(2,0)	2,5± 2,7 (1,5)	0,005

* = dias (média, desvio padrão, mediana)

** $p= 0,01$ (correção de Bonferroni)

O tratamento empregado para a colelitíase, para a LVBP e para a lesão pancreática, considerando os dois períodos, foi a colecistectomia por laparotomia em 33,3% ($n= 89$), colecistectomia videolaparoscópica em 31,8% ($n= 85$), CPRE em 22,8% ($n=61$) coledocolitotomia e derivação bileodigestiva em 3,7% ($n=10$) e necrosectomia em 2,6% ($n= 7$).

Quando comparadas as formas de tratamento nos dois períodos, observou-se que houve redução do emprego da colecistectomia por meio de laparotomia, no intervalo de 4 a 10 dias após a admissão ($p<0,0001$) no segundo período; após 10 dias houve aumento do emprego da colecistectomia laparoscópica ($p = 0,00004$) no segundo período (tabela 13).

O tempo decorrido entre a admissão e o procedimento cirúrgico, considerando-se o valor mediano, para a colecistectomia laparoscópica, foi de 13 e 12 dias, respectivamente, no primeiro e segundo período; para a colecistectomia por laparotomia foi de 9 e 10 dias, respectivamente.

Tabela 13 - Tratamento da litíase biliar e das lesões pancreáticas de pacientes com PAB tratados cirurgicamente no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

		períodos		p
		1995-1999 <i>n</i> = 154	2000-2004 <i>n</i> = 113	
PAB no período (n) pacientes tratados com cirurgia		n=125 (81,1%)	n= 81 (71,7%)	0,072
Até 72 horas	Esfincterotomia	6 (3,9%)	8(7,1%)	0,29*
	Colec. laparoscópica	2 (1,3%)	3 (2,6%)	0,65*
	Colec. laparotômica	2 (1,3%)	1(0,9%)	1,0*
	Necrosectomia	0	1 (0,9%)	0,42*
4-10 dias	Esfincterotomia	19 (12,3%)	8 (7,1%)	0,16*
	Colec. laparoscópica	11 (7,1%)	15 (13,3%)	0,14*
	Colec. laparotômica	45 (29,2%)	8 (7,0%)	< 0,0001*
	Coledocotomia + DBD	5 (3,2%)	0	0,074*
	Necrosectomia	0	1 (0,9%)	0,42*
Após 10 dias	Esfincterotomia	15 (9,7%)	5 (3,2%)	0,046*
	Colec. laparoscópica	18 (11,7%)	36 (31,9%)	< 0,00004*
	Colec. laparotômica	24 (15,6%)	9 (8,0%)	0,082*
	Coledocotomia + DBD	0	5 (4,4%)	0,013*
	Necrosectomia	3 (2,0%)	2 (1,8%)	1,0*

* $p = 0,0033$ (correção de Bonferroni)

DBD: derivação bileo-digestiva

De 1995-1999, 29 (18,8%) pacientes não foram submetidos a tratamento da litíase biliar após o surto de PAB. Destes, 4 tinham colecistectomia prévia (2,6%) e apenas 2 foram acompanhados mediante CRNM, cujo resultado foi normal. Dez (6,5%) pacientes, incluindo 2 com colecistectomia prévia, deixaram de fazer seguimento após o surto de PAB. Dentre os remanescentes, 8 (5,2%) morreram e 9 (5,8%) permaneceram em seguimento por 19 ± 33 meses, tendo sido registrado as ocorrências de um surto de PAB e um paciente apresentou íleo biliar.

No segundo período, 22 pacientes (19,5%) não foram submetidos a tratamento da litíase biliar após o surto de PAB. Destes, 3 tinham colecistectomia prévia (2,6%) e foram acompanhados mediante CRNM, cujo resultado foi normal, mas um paciente apresentou recorrência da PAB. Cinco (4,4%) pacientes deixaram de fazer seguimento após o surto de PAB. Dentre os remanescentes, 11 (9,7%) morreram e 3 (2,6%) permaneceram em seguimento por 5 ± 2 meses, e não foi registrada a ocorrência de complicações.

A utilização de suporte intensivo para os pacientes com PAB grave aumentou significativamente no segundo período ($p = 0,036$), embora apenas cerca de 40% dos casos tenham obtido acesso. O tempo médio de espera para os pacientes serem admitidos em ambiente de suporte intensivo foi semelhante entre os dois períodos, de 2,4 dias no primeiro período e de 3,2 dias no segundo (tabela 14).

Tabela 14 - Utilização de suporte intensivo pelos pacientes com PAB grave, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

	períodos		p
	1995-1999 <i>n</i> = 49	2000-2004 <i>n</i> = 37	
Suporte intensivo - <i>n</i> (%)	7 (14,3%)	16 (43,2%)	0,036
Duração suporte intensivo *	7,8 \pm 5,6	5,2 \pm 4,8	0,268
Tempo p/ admissão suporte intensivo *	2,4 \pm 2,9	3,2 \pm 4,9	0,694
Tempo total de internação*	11,6 \pm 9,2	13,6 \pm 15,0	0,525

* = dias

Não houve diferença do tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar nos dois períodos ($p= 0,965$) para os pacientes que faleceram quando comparados globalmente, tampouco quando se avalia cada subgrupo isoladamente.

A mortalidade global da PAB foi de 31 (11,6%) pacientes, sendo 15 (9,7%) no primeiro período e de 16 (14,2%) no segundo (Figura 9). Quando comparados os períodos, não houve diferença da evolução para óbito ou sobrevivência ($p = 0,268$). A idade dos pacientes que evoluíram ao óbito foi, em média, $70,6 \pm 11,7$ anos (39 – 89).

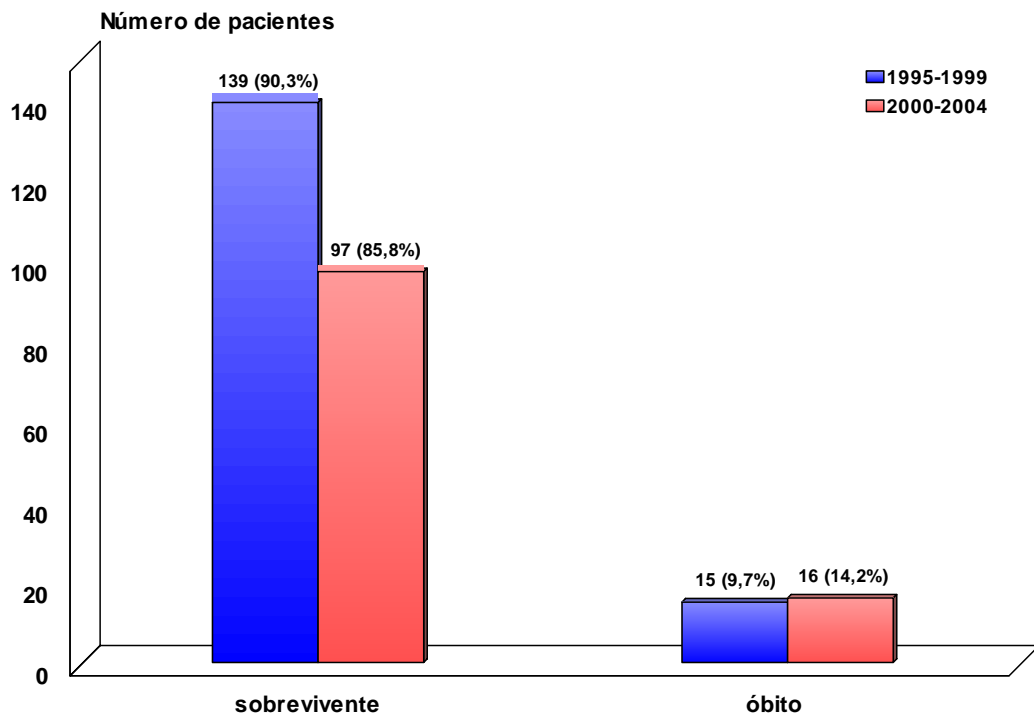


Figura 9 - Distribuição dos casos de PAB conforme a evolução, em sobreviventes e óbitos, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

A mortalidade para os casos de PAB branda foi de 3,8% ($n= 7$), sendo 4 óbitos no primeiro período (3,8%), enquanto no segundo período ocorreram 3 óbitos (3,9%) ($p= 1,0$). Na PAB grave ocorreram 24 óbitos (27,9%), sendo 11 (22,4%) no primeiro período e 13 (35,1%) no segundo ($p= 0,839$) (figura 10).

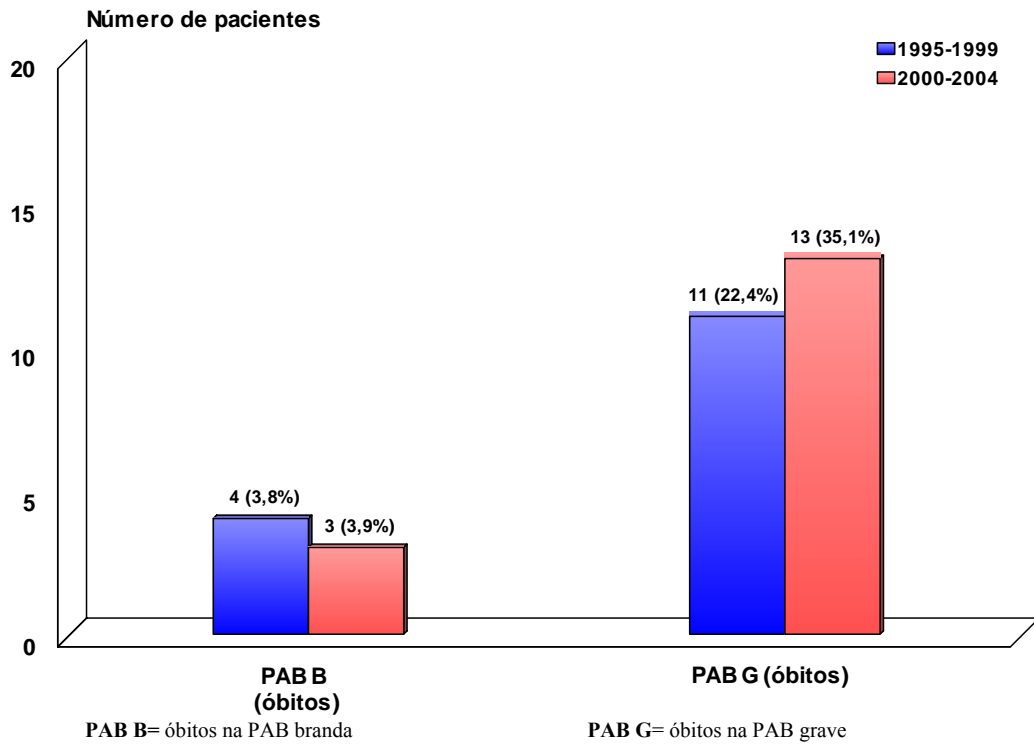


Figura 10 - Distribuição dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com o escore de APACHE II na forma branda (APACHE II < 8) e grave (APACHE II ≥ 8) que morreram.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os valores médios do APACHE II para a PAB branda e grave, bem como na taxa de óbitos entre os dois períodos estudados. Contudo, o risco de óbito estava aumentado no segundo período para os casos de PAB grave ($p = 0,019$ - tabela 15).

Tabela 15 - Prognóstico dos casos de PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com a gravidade do escore de APACHE II, o risco de óbito e a taxa de óbito.

PAB BRANDA	períodos		p
	1995-1999 <i>n</i> = 105	2000-2004 <i>n</i> = 76	
APACHE II (< 8)*	3,51 ± 2,36	3,67 ± 2,39	0,662
Risco de óbito (%)**	4,97 (1,61)	5,09 (1,61)	0,323
Taxa de óbito <i>n</i> (%)	4 (3,8%)	3 (3,9%)	1,0

PAB GRAVE	períodos		p
	1995-1999 <i>n</i> = 49	2000-2004 <i>n</i> = 37	
APACHE II (≥ 8)*	10,96 ± 4,26	12,32 ± 3,85	0,124
Risco de óbito (%)**	14,24 (10,68)	16,58 (8,96)	0,019
Taxa de óbito <i>n</i> (%)	11 (22,4%)	13 (35,1%)	0,839

* = média, desvio padrão

** = mediana (amplitude inter-quartilica)

A incidência de pacientes com hematócrito ≥ 44 foi menor no segundo período $p= 0,002$ - Figura 11). Não houve influência dos valores do hematócrito nas taxas de óbito na avaliação intra e interperíodo (tabela 16).

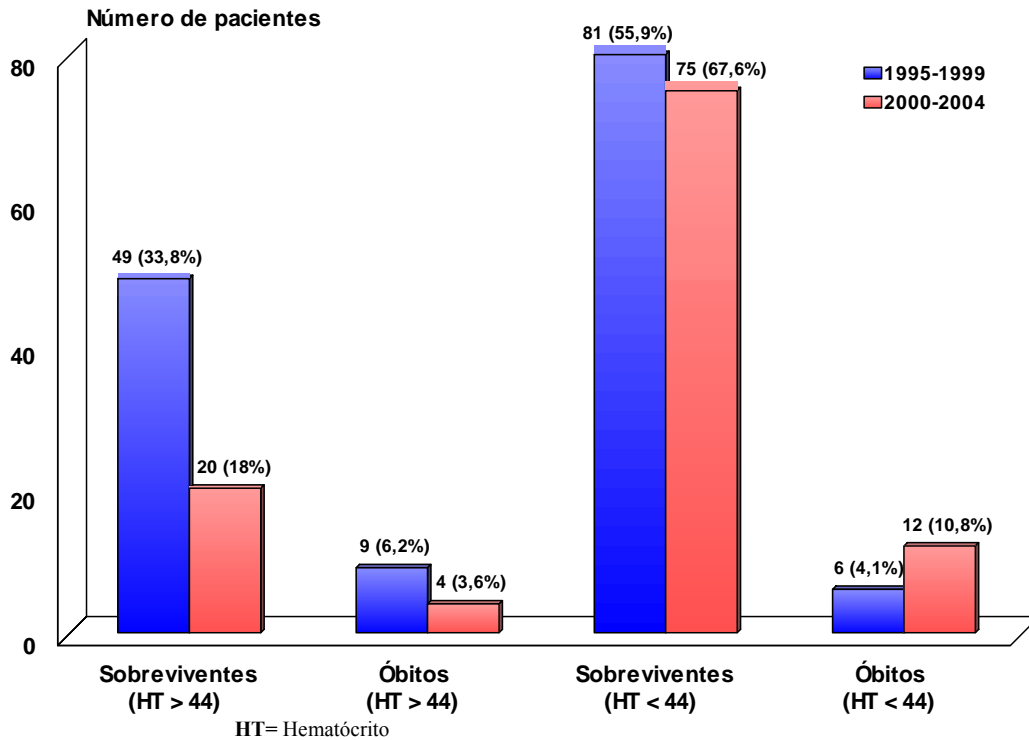


Figura 11 - Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, quanto ao hematócrito e evolução em sobreviventes e óbitos.

Tabela 16 - Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, quanto ao hematócrito e a evolução em sobreviventes ou óbitos.

	períodos		p
	1995-1999 n = 145	2000-2004 n = 111	
HT ≥ 44	n = 58 (40,0%)	n = 24 (21,6%)	0,002
-sobrevivente	49 (33,8%)	20 (18,0%)	1,0
- óbitos	9 (6,2%)	4 (3,6%)	
HT < 44	n = 87 (60,0%)	n = 87 (78,4%)	0,002
-sobrevivente	81 (55,9%)	75 (67,6%)	0,21
- óbitos	6 (4,1%)	12 (10,8%)	
p	0,105	0,746	

Na análise por regressão logística múltipla foram incluídos 180 dos 236 pacientes sobreviventes e 22 dos 31 que faleceram. Os parâmetros que foram determinados como significativos para o prognóstico foram o escore de APACHE II com *odds ratio* de 1,31 (IC 95%: 1,14-1,51) e necrosectomia com *odds ratio* de 15,81 (IC 95%: 1,00-249,5).

Tabela 17 – Análise por regressão logística múltipla dos determinantes do prognóstico dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, no período de 1995-2004.

	Sobreviventes <i>n</i> = 180	Óbitos <i>n</i> = 22	Odds Ratio	p
Idade - anos (média, sd)	53,9 ± 19,8	70,6 ± 11,7	1,04	0,11
APACHE II (média, sd)	5,3 ± 3,8	12,5 ± 6,3	1,31	<0,001
Hematócrito ≥ 44 -<i>n</i>	69 (29,2%)	13 (41,9%)	1,01	0,82
Hiperbilirrubinemia -<i>n</i>	136 (57,6%)	16 (51,6%)	0,98	0,78
Hiperbilirrubinemia +leucocitose -<i>n</i>	80 (33,9%)	12 (38,7%)	1,00	0,80
CPRE -<i>n</i>	57 (24,1%)	4 (12,9%)	0,52	0,32
Necrosectomia -<i>n</i>	4 (1,7%)	3 (9,7%)	15,81	0,05

sd = desvio padrão

CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Os pacientes que foram ao óbito na fase precoce (até 14 dias da admissão) do primeiro período eram mais idosos ($p=0,04$); no segundo período não se detectou diferença em relação à idade. Não houve diferença no escore de APACHE II e na incidência de colestase nos pacientes que morreram nas fases precoce e tardia nos dois períodos (tabela 18).

O acesso ao suporte intensivo dos pacientes que morreram foi maior no segundo período ($p=0,016$), mas a frequência da utilização da terapia intensiva dos óbitos que ocorreram nas fases precoce e tardia foi semelhante ($p=0,62$) (tabela 18).

A incidência de óbitos na fase precoce foi maior no segundo período ($p=0,021$). No primeiro período, 5 (33,3%) dos óbitos ocorreram em até 72 horas após admissão hospitalar; no segundo período, foram 8 (50,0%). Cerca de 70% dos pacientes que morreram em até 72 horas tinham mais de 70 anos (média de $74 \pm 10,4$ anos) (tabela 18).

As causas dos óbitos foram SIRS em 14 (45,2%) casos, sepse em 10 (32,3%), FMO em 6 (19,3%) e acidente vascular cerebral em 1 (3,2%).

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes com PAB tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, de acordo com fase da ocorrência de óbito (até 14 e após 14 dias), a idade, o escore de APACHE II, a colestase e a utilização de suporte intensivo.

	períodos		p
	1995-1999 n=15	2000-2004 n=16	
• Idade (média)			
- óbito até 14 dias	78,3 ± 7,5	67,2 ± 12,6	0,591
- óbito após 14 dias	64,0 ± 8,4	66,3 ± 14,6	0,981
p	0,04	0,931	
• APACHE II (mediana)			
- óbito até 14 dias	11,0 (10)**	15,0 (7,5)**	0,467
- óbito após 14 dias	8,5 (12,3)**	6,0 (8,0)**	0,999
p	0,359	0,138	
• COLESTASE	9 (60,0%)	7 (43,8%)	
- óbito até 14 dias - n	6 (66,7%)	7 (100,0%)	0,21
- óbito após 14 dias - n	3 (33,3%)	0	
• SUPORTE INTENSIVO	8 (53,3%)	15 (93,8%)	0,016
- óbito até 14 dias	5 (62,5%)	12 (80,0%)	0,62
- óbito após 14 dias	3 (37,5%)	3 (20,0%)	
• Óbito			
Até 14 dias	11(73,3%)	13(81,2%)	
Após 14 dias	4 (26,7%)	3 (18,8%)	0,685
p	0,12*	0,021*	

* = aplicado correção do "limite de Bonferroni", com P significativo < 0,025.

** = mediana (amplitude interquartilica)

Foi traçada a curva ROC para o escore de APACHE II. A sensibilidade e a especificidade para prever o óbito para os valores de APACHE II $\geq 8,5$ foi de 74,2% e 81,4%, respectivamente (tabela 19 e figura 12). A área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,845 (página 94 - apêndice B).

Tabela 19 – Avaliação do APACHE II quanto à sensibilidade, à especificidade, ao valor preditivo positivo (VPP) e ao valor preditivo negativo (VPN) para o escore de 7, 8 e 9 e predição de óbitos na PAB.

	APACHE 7	APACHE 8	APACHE 9
Sensibilidade	77%	74%	68%
Especificidade	74%	81%	86%
VPP	28%	34%	39%
VPN	96%	96%	95%

VPP – valor preditivo positivo

VPN – valor preditivo negativo

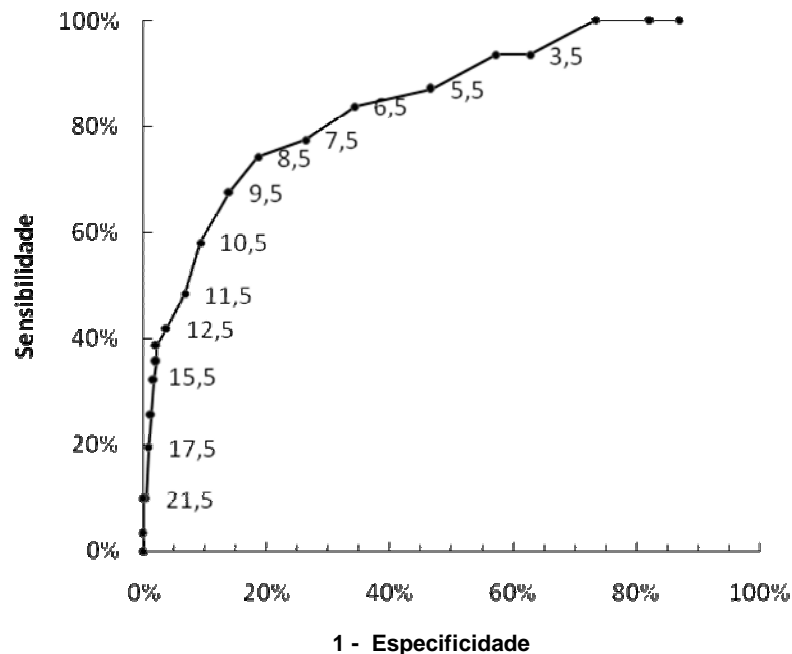


Figura 12 - Curva ROC para valores de Apache II

5. Discussão

O estudo sobre a influência da organização do acesso ao sistema de saúde e da incorporação de tecnologia para diagnóstico e tratamento da litíase biliar no perfil de gravidade e no prognóstico da PAB é inédito.

A ampliação do acesso à colecistectomia por videolaparoscopia e a ordenação dos encaminhamentos na rede assistencial pela regulação médica podem, em tese, reduzir a incidência e o fluxo de casos de PAB branda para os hospitais de referência em urgência. Nessa lógica, poderia ocorrer um aumento relativo ou absoluto do fluxo de casos de PAB grave para esses hospitais. Por outro lado, a redução da superlotação hospitalar pelas ações da regulação médica do acesso, associadas à ampliação dos serviços de suporte avançado de vida e do emprego de recursos menos invasivos, como a CRNM para avaliação da obstrução bileopancreática, poderia melhorar o prognóstico dos casos de PAB grave.

Nesse estudo, a análise dos dados foi feita em dois períodos na perspectiva de verificar o efeito da ampliação do acesso ao tratamento da colelitíase sintomática, por meio da colecistectomia videolaparoscópica em regime ambulatorial, na incidência de PAB, sobretudo para os pacientes com baixo risco anestésico-cirúrgico. Ainda, entre os dois períodos, houve incorporação da avaliação não invasiva da via biliar pela CRNM, o que poderia reduzir a realização de CPRE e suas potenciais complicações. Por fim, foi criada a Regulação Médica de urgência para ordenar o acesso dos pacientes à UE. Nesse processo, a UE assumiu o seu papel na rede assistencial como Hospital de referência para a média e alta complexidade da DRS XIII e para a alta complexidade de mais quatro regionais de saúde do Estado de São Paulo, com aproximadamente 4.300.000 habitantes (SANTOS et al, 2001; SANTOS et al, 2003b; LOPES SANTOS; SCARPELINI, 2007).

Entre os períodos estudados houve aumento do número de colecistectomias na região de abrangência do HC. O acesso ao tratamento da colelitíase sintomática pela videolaparoscopia e a realização das operações em regime ambulatorial, no HC, contribuíram para a socialização do procedimento, com redução das listas de espera, sobretudo para os pacientes com baixo risco anestésico cirúrgico (SANTOS et al, 2001). Dessa forma, os pacientes com colelitíase e comorbidades, por não terem acesso ao tratamento ambulatorial, poderiam ficar mais vulneráveis às complicações, e nessas eventualidades serem encaminhados para a UE por meio da regulação médica.

Os indicadores hospitalares, as condições de trabalho e de atendimento na UE melhoraram de forma significativa com a implementação da Regulação Médica de urgência. Entre os anos de 1999 e 2000 ocorreu redução significativa do número de consultas nesse hospital (50,3%), bem como da taxa de ocupação de leitos 113,3 para 97,1%. Concomitante,

houve redefinição dos espaços internos do hospital com investimentos na ampliação de leitos para tratamento de pacientes críticos que passaram de 16 (7,1%) para 43 (21%) do total de leitos hospitalares (SANTOS, 2002; SANTOS et al, 2003b; LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007). Dessa forma, essas mudanças no sistema de saúde, no hospital e na abordagem da litíase biliar poderiam influenciar no perfil e no prognóstico dos casos de PAB tratados na UE.

Nesse cenário de transformações constatou-se que houve uma diminuição global de 35,1% ($p < 0,001$) nos casos de PA encaminhados para a UE após a implantação da Regulação Médica, apesar do aumento populacional de 11,5%. Houve redução significativa de 55,3% nos encaminhamentos por PA alcoólica ($p < 0,0005$) e redução, embora não significativa, de 26,6% dos casos de PAB. Contudo, ocorreu aumento relativo dos casos de PAB em 4,6% no período de 2000-2004 (figura 1 e tabela 1). Esses dados indicam que a ampliação do acesso ao tratamento da colelitíase pode ter contribuído com a redução da incidência da PAB, no âmbito da UE. Por outro lado, os resultados atestam a capacidade da regulação médica de priorizar o acesso dos casos de PAB à UE, em detrimento da alcoólica, pois a primeira acomete pessoas mais idosas e demanda mais recursos para investigação e tratamento disponíveis neste nível de atenção.

A expectativa de mudança no perfil dos pacientes com PAB admitidos na UE, em decorrência das atividades da regulação médica, não foi constatada para um conjunto importante de variáveis. O perfil dos casos no que se refere à idade ($p = 0,959$), ao escore do APACHE II ($p = 0,224$) e ao tempo da duração da internação ($p = 0,630$) se manteve inalterado durante os dois períodos (tabela 2). Por outro lado, após implantação da regulação médica houve retardo no acesso dos pacientes com PAB à UE (figura 4) e aumento do risco de óbito dos casos de PAB grave admitidos (tabela 15). Deve ser destacado que este retardo para a admissão hospitalar pode influenciar o escore de APACHE II, reduzir a sensibilidade e a acurácia para predizer a gravidade da PA (PAPACHRISTOU; WHITCOMB, 2004). Embora o suporte pré-hospitalar tenha melhorado, tomando como base a redução do hematócrito dos pacientes admitidos no segundo período de estudo (tabela 16), fica evidente a necessidade de aperfeiçoamento do diagnóstico precoce da etiologia do abdômen agudo nas Unidades Não Hospitalares de Atenção às Urgências.

Cerca de 60% dos pacientes com PAB foram admitidos no hospital nas primeiras 24 horas do início dos sintomas no primeiro período, onde o acesso dos pacientes era livre (tabela 21). Achados semelhantes são registrados em outros centros, onde a admissão em até 24 horas após o início da dor foi de 65% dos casos (BAI et al, 2007). Por outro lado, no

presente estudo, após implantação da regulação médica houve redução significativa, para 40%, dos casos admitidos nas primeiras 24 horas do início da doença (figura 4). Esse retardo no encaminhamento, no segundo período, pode indicar dificuldades das equipes pré-hospitalares na caracterização dos casos de PAB como causa do abdômen agudo, bem como do apontamento da indisponibilidade de vagas hospitalares para esses doentes por parte da equipe de regulação médica.

As Unidades Não Hospitalares de Atenção às Urgências, em Ribeirão Preto, contam com a realização dos exames básicos, onde se inclui a amilase, o que facilita o diagnóstico precoce da PA e a identificação da necessidade de encaminhamento ao hospital pela equipe assistente e pelo médico regulador. Por outro lado, no âmbito da UE, a melhoria das condições de trabalho e de suporte avançado à vida, garantiu a ampliação do acesso à terapia intensiva no segundo período de estudo, mas não houve redução do tempo para admissão nesse local (tabela 14). Dessa forma, fica evidente a necessidade de aperfeiçoar a infraestrutura e ou a habilidade dos profissionais para aplicar com mais propriedade os recursos disponíveis. Uma das alternativas que pode auxiliar os profissionais das unidades pré-hospitalares, da regulação e do hospital no aperfeiçoamento da gestão clínica dos casos é a elaboração e implementação de protocolos clínicos e de regulação para o manejo do abdômen agudo e da PAB.

A proporção de casos de PAB branda e grave manteve-se no primeiro e segundo períodos ($p = 0,873$) (figura 3). A incidência de PAB grave no primeiro período foi de 31,8% e de 32,7% no segundo, respectivamente, proporções acima do registrado por Göçmen et al (2007), de 25,8%, o que pode ser atribuído às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, sobretudo da população mais idosa e com comorbidades, no nosso meio (SANTOS et al, 2003b; LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007).

Em relação aos recursos diagnósticos empregados para avaliar a via biliar principal, as taxas de utilização da CPRE mantiveram-se entre o primeiro e o segundo períodos. Entretanto, o emprego da CRNM aumentou, substituindo assim a indicação da CIO, cuja utilização foi reduzida, de forma significativa, no segundo período (tabela 4 – figura 6). Na investigação dos pacientes com PAB e hiperbilirrubinemia ocorreu redução na utilização da CPRE e da CIO e aumento da CRNM (figura 7 e tabela 5).

Dessa forma, fica caracterizada a incorporação progressiva da CRNM na investigação da via biliar e a utilização da CPRE como terapêutica na PAB. Ainda, a opção pela avaliação da via biliar quanto à possibilidade de coledocolitíase antes do procedimento cirúrgico, pela

CRNM, subtraindo assim a necessidade da CIO, reflete uma tendência que vem sendo defendida por outros serviços (MAKARY et al, 2005; KONDO et al, 2005).

Embora haja consenso na indicação da CPRE com ES frente o diagnóstico de colangite associada à PAB, deve ser enfatizado que a hiperbilirrubinemia e febre podem ser atribuídas apenas à inflamação pancreática com ou sem coledocolitíase (WADA et al, 2007). A incidência dessa condição clínica foi baixa nesse estudo, em torno de 8% dos casos e semelhante nos dois períodos. Aproximadamente metade dos casos era de PAB grave, e o manejo de investigação e intervenção sobre a via biliar foi semelhante para os dois períodos e aos demais casos de PAB. A CRNM e a USE podem ser alternativas à CPRE precoce ante os casos de PAB com hiperbilirrubinemia e febre, visto que a presença da LVBP ocorreu em apenas 23,8% desses pacientes (tabela 6 – figura 8).

A indicação cada vez mais seletiva da CPRE e da ES observada na evolução da abordagem da PAB entre os dois períodos encontra respaldo na literatura (ORIA et al, 2007). A identificação da PAB grave, com hiperbilirrubinemia decorrente da presença de cálculos encravados na ampola, por meio da CRNM, pode definir o papel da CPRE com ES precoce. O emprego seletivo da CPRE e da ES pode minimizar o agravamento da PA ou complicações potencialmente mais graves, visto que a maior incidência dos casos de PAB nesse estudo acometeu pacientes na oitava década de vida (figura 2).

No presente estudo, dentre os 61 pacientes que foram submetidos à CPRE com ES, 5 (8,2%) apresentaram complicações: 3 de natureza infecciosa (abscesso pancreático, colecistite aguda e colangite) e 2 pacientes evoluíram com sangramento. Nesse grupo ocorreram 4 óbitos (6,6%) e 3 (4,9%) foram relacionados às complicações após o procedimento endoscópico. Numa avaliação de resultados após CPRE feita por Christensen et al (2004), em que 56,2% dos procedimentos foram terapêuticos e 38,8% foram diagnósticos, a taxa de complicações precoce (até 30 dias) foi de 15,9%, com mortalidade relacionada ao procedimento de 1,0%. A elevada taxa de mortalidade após CPRE com ES observada no presente estudo reforça a necessidade da incorporação de recursos diagnósticos da LVBP obstrutiva antes da indicação de CPRE com ES na PAB.

A hipoxemia arterial, as arritmias e a isquemia miocárdica em associação com CPRE têm sido relatadas, mas problemas similares têm sido observados em outros procedimentos endoscópicos, especialmente em pacientes idosos com doenças cardíacas. Estima-se que as complicações cardiorespiratórias sejam responsáveis por pelo menos 50% da mortalidade e 60% da morbidade associadas com a endoscopia do trato digestivo superior e causem pelo menos 50% das mortes relacionadas à CPER. Embora a maioria dos pacientes idosos tolere

bem a CPRE, em 8% dos procedimentos, especialmente se durarem mais de 30 minutos, ocorre lesão cardíaca sintomática ou silenciosa, conforme avaliação da liberação de troponina cardíaca I (FISHER, L.; FISHER, A.; THOMSON, 2006).

Desta forma, é consenso que a CPRE com ES e extração do cálculo está indicada em pacientes com pancreatite aguda e concomitante colangite aguda ou uma significativa persistência da obstrução biliar, com bilirrubina acima de 5 mg/dl. Não há dados que apóiem ou contra-indiquem a realização da papilotomia na pancreatite aguda necrosante, se durante a realização da CPRE indicada por suspeita de pancreatite biliar, não for encontrado cálculo (SSAT, AGE, ASGE, 2001). Não há indicação da realização da CPRE com ES de rotina na PAB branda (CHANG et al, 2000; HARMMARSTRÖM et al, 1999; HEINRICH et al, 2006).

Nessa avaliação, o intervalo de tempo entre a admissão e a investigação da via biliar principal foi grande em relação aos registrados em outros estudos (De Waele et al, 1997; MAKARY et al, 2005). Na PAB branda, no primeiro período, os valores medianos variaram de 9,5 e 12 dias, respectivamente para CPRE e CRNM, enquanto na forma grave os valores foram, respectivamente, de 5 e 14 dias. Na PAB branda, no segundo período, os valores medianos variaram de 5 e 7 dias, respectivamente para CPRE e CRNM, enquanto na forma grave os valores foram respectivamente de 7 e 6,5 dias (tabelas 7 e 8).

A incidência de LVBP, nesse estudo, de 24,7% no primeiro período e 34,5% no segundo, pode ser atribuída a esses intervalos mais longos para avaliação da via biliar principal (tabela 4). Em avaliação por CPRE feita por De Waele et al (1997) a incidência de cálculos após PAB foi de 48% nas primeiras 48 horas e de 20% após uma semana. Para Acosta, Ronzano e Pellegrini (2000), 88% dos cálculos migraram espontaneamente em 48 horas, com resolução rápida e completa da doença, prescindindo, portanto, da cirurgia de emergência e da CPRE com ES. Entretanto, a avaliação da obstrução da via biliar feita por Acosta, Ronzano e Pellegrini (2000), em grande parte dos casos, emprega parâmetros inespecíficos, como presença de dor abdominal intensa e contínua, o aspirado gástrico sem bile e aumento do nível das bilirrubinas.

Em um pequeno grupo de pacientes com PAB, o cálculo fica impactado durante um tempo maior (ACOSTA; RONZANO; PELLEGRINI, 2000) ou permanentemente (WHITE, 1966), o que poderia causar PA grave ou morte (WILSON; IMRIE; CARTER, 1988). A identificação desse grupo por meio da CRNM ou da USE deve ser a meta e a indicação da CPRE deve ser feita para orientar a ES.

Aproximadamente um terço dos pacientes com PAB não teve a via biliar principal avaliada mediante CRNM, CIO ou CPRE (tabela 4). Há dificuldades operacionais para a

realização dos exames, uma vez que os pacientes podem estar instáveis. Acrescenta-se o fato de que a UE é localizada no centro da cidade, e a CPRE e a CRNM são realizadas na Unidade Campus do HC, localizado na periferia da cidade. É muito provável que essa logística, associada às deficiências estruturais e operacionais dos recursos de investigação, dificulte a sistematização e a abordagem precoce da via biliar nos casos de PAB. Por outro lado, os resultados terapêuticos obtidos com essa abordagem mais conservadora para a investigação e tratamento da litíase na via biliar são equivalentes àqueles encontrados em estudos controlados na literatura (FÖLSCH et al, 1997; BANKS et al, 2006; ORIA et al, 2007) onde a avaliação e o tratamento são sistematicamente mais precoces e mais freqüentes. Essas observações induzem à necessidade de caracterizar melhor os casos que podem se beneficiar da avaliação da via biliar, bem como o momento, a modalidade de investigação e o tratamento a serem aplicados na PAB.

A presença de cálculos na via biliar principal pela CRNM, de aproximadamente 16%, e pela CIO, de 12,5%, foi baixa. Na CPRE, a incidência foi de aproximadamente 62% (tabelas 7 e 8). Esses achados refletem a orientação para o emprego da CRNM e da CIO na avaliação da via biliar principal ante os casos de PAB, com indicação seletiva da CPRE para o tratamento de casos com litíase já identificada previamente, pois a associação entre CPRE e CRNM aumentou de 7,5% para 47,6% do primeiro para o segundo período. Quando se comparou os exames bioquímicos dos pacientes que realizaram a CPRE, CIO e CRNM, a bilirrubinemia total foi maior nos pacientes que realizaram CPRE e CRNM, o que reforça o emprego seletivo da CPRE (tabela 9).

Na perspectiva de orientação da indicação dos exames de imagem pela análise bioquímica da colestase, vale destacar que os níveis de bilirrubinemia total estavam significativamente maiores nos casos com LVBP (bilirrubinemia $3,6 \pm 3,1$ mg/dl na ausência de LVBP vs $5,0 \pm 3,8$ mg/dl na presença de LVBP). Não ocorreu diferença com a fosfatase alcalina, AST, ALT e γ GT (tabela 24), o que está em sintonia com literatura (KOO; TRAVERSO, 1996; MAKARY et al, 2005).

Quando se analisou os pacientes com PAB e LVBP (tabela 10) e os com LVBP e hiperbilirrubinemia (tabela 11), a incidência de PAB grave foi cerca de 40% dos casos (APACHE ≥ 8), pouco superior do que quando se considerou o grupo total de pacientes com PAB, que foi em torno de 30%. Apesar disto, a mortalidade foi semelhante, em torno de 10%, sugerindo que a presença de cálculo na via biliar não agravou o prognóstico, como já foi observado por Oria et al (2007).

A recorrência da PAB pode ocorrer em até 60% dos pacientes em até 3 meses se os cálculos não forem eliminados da via biliar (BANKS et al, 2006). Alguns trabalhos, prospectivos e com casos selecionados de forma aleatória, sugeriram que a identificação e a remoção precoce do cálculo da via biliar principal resultam em redução da morbidade dos pacientes e pode evitar a progressão da PA branda para a grave (FAN et al, 1993; NEOPTOLEMOS et al, 1988a,b). Essas observações têm sustentado a recomendação geral e a prática freqüente de indicar a CPRE precoce para retirar e excluir a presença de cálculos no ducto biliar principal de todo paciente com PAB (MAKARY et al, 2005). Por outro lado, esse e outros estudos demonstram que a CPRE de rotina beneficia somente um pequeno número de pacientes que persistem com o cálculo na via biliar principal, e que a maioria dos pacientes seria submetida a um procedimento invasivo desnecessário, com seus riscos associados (CHANG et al, 2000; FÖLSCH et al, 1997; HAMMARSTROM et al, 1999; ORIA et al, 2007).

O presente estudo revela que, nos dois períodos, a avaliação da via biliar e o tratamento da LVBP foram predominantemente realizados na chamada fase tardia (após 72 horas). Pacientes com parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos de obstrução bileopancreática sem evidências de colangite aguda foram avaliados por Oria et al (2007), para realização de tratamento clínico ou CPRE com ES. Nos pacientes submetidos a tratamento clínico e posteriormente operados, foi encontrado cálculo na VBP em 40% das colangiografias intra-operatórias. Naqueles tratados por meio de CPRE com ES, realizada em até 72 horas, diagnosticou-se litíase na VBP em 72%. Na evolução dos grupos, a papilotomia endoscópica não teve efeito significativo na mudança do escore de falência orgânica nem na progressão das lesões pancreáticas e peripancreáticas. Este estudo não traz evidências de que CPRE precoce reduz a inflamação local e sistêmica em pacientes com PAB e obstrução bileopancreática quando são excluídos os casos de colangite aguda. Dessa forma, a intervenção endoscópica precoce na PAB não é mandatória e não deveria ser considerada como conduta padrão.

A dificuldade, na prática clínica, é predizer quais seriam os pacientes que se beneficiariam com a CPRE com ES. Essas ponderações indicam a necessidade de identificar por meio de métodos menos invasivos, do tipo CRNM ou USE, a existência de LVBP com impactação do cálculo na papila após o surto de PAB (MAKARY et al, 2005).

De forma geral, a orientação atual é de que, excluídos os casos de colangite, a CPRE deva ser realizada apenas em casos de PAB grave com sinais de obstrução da via biliar em até 72 horas do início do quadro clínico (BANKS et al, 2006; ORIA et al, 2007). No presente

estudo, dentre os 21 casos com PAB, febre e hiperbilirrubinemia ocorreram 2 óbitos (9,5%). Deve ser destacado que esses óbitos ocorreram nas primeiras 48 horas e que nos casos remanescentes, a CPRE com ES precoce foi realizada em apenas 3 pacientes (15,8%). Esses resultados e a incidência de LVBP de 31,2% nos casos com investigação direta da via biliar permitem especular sobre a possibilidade de identificar, por meio da CRNM ou da USE, a presença de LVBP nos pacientes com PAB branda, febre e hiperbilirrubinemia para posterior realização da CPRE com ES.

No paciente com PAB branda, a infusão de pequena quantidade de fluidos é suficiente para restabelecer a volemia, diferentemente do que ocorre na PAB grave. O aumento da permeabilidade vascular causa perda de fluido intravascular, redução do volume plasmático e hipovolemia. Em casos graves, pode ocorrer a formação de ascite, derrame pleural, edema retroperitoneal e mesentérico, com redução importante da volemia plasmática. A hipovolemia pode levar ao choque e à falência renal. O choque hipovolêmico pode piorar a microcirculação pancreática, promovendo isquemia e necrose pancreática (HIROTA et al, 2003; TAKEDA et al, 2005). A reposição e a manutenção do volume plasmático são fundamentais. No presente estudo, 77% dos óbitos ocorreram em um grupo de 32% pacientes, correspondente a PAB grave (tabela 15). O tempo de espera para admissão no Centro de Tratamento Intensivo (CTI), nesta casuística, foi cerca de 3 dias, sendo que apenas 26,7% do total de casos avaliados como PAB grave foram admitidos em unidades de suporte intensivo. Apesar de ter ocorrido aumento significativo das admissões ($p=0,036$ - tabela 14) e da oferta de leitos de CTI no segundo período, a acessibilidade interna ainda é restrita, e nesse contexto, a hipovolemia e o vasoespasmo precoce poderiam justificar, em grande parte, a evolução desfavorável de alguns dos casos de PAB grave.

A dificuldade de acesso ao suporte intensivo para controle rigoroso da reposição de fluidos e estabilização clínica pode ter sido fator determinante para a elevada taxa de óbito na fase precoce da PAB registrada nos dois períodos dessa avaliação. A PA grave necessita de reposição de fluidos de 250-350 ml/hora nas primeiras 48 horas (ECKERWALL et al, 2006). A restauração da função cardiocirculatória normal pode ser identificada pela frequência cardíaca, pressão sistólica ou arterial média normal, saturação da hemoglobina $> 95\%$, ausência de déficit de base $> 5 \mu\text{mol/L}$ e débito urinário $\geq 50 \text{ ml/hora}$ (BEGER; RAU, 2007) e deve ser feita em unidades de cuidados intensivos.

O diagnóstico de necrose ocorreu em cinco pacientes à TC inicial, sendo quatro com necrose menor do que 1/3 e um com 1/2 do pâncreas. Entretanto, sete pacientes foram submetidos à necrosectomia (tabela 13), o que indica que o tempo decorrido entre o início dos

sintomas e a realização da TC, com valores medianos de 1,5 a 2 dias, pode ter sido insuficiente para a detecção da necrose (tabela 12). O emprego da TC com contraste ou RNM precocemente para estratificação da gravidade é limitado pois somente um quarto dos pacientes com PA grave desenvolve necrose pancreática, a qual pode não ocorrer nas primeiras 48 horas. A TC com contraste, baseada na classificação de Balthazar, tem maior acurácia diagnóstica e preditiva quando realizada após a primeira semana da doença (BALTHAZAR et al, 1990; BEGER; RAU, 2007). Numa avaliação do tempo de aparecimento da necrose, mediante realização da PCR e da TC, em 24 horas após o início dos sintomas diagnosticaram 46% dos pacientes com necrose; 70% até 48 horas, 97% em 72 horas, e 100% em 96 horas (ISENMANN et al, 1993).

Três pacientes classificados como Balthazar “A” faleceram (tabela 12), mas tinham escore de APACHE II de $17,3 \pm 1,1$, com risco de óbito de 27%. A falta de correlação entre o escore de APACHE II é esperada, já que a TC possibilita o estudo morfológico das alterações pancreáticas e peripancreáticas, enquanto o escore de APACHE II reflete a resposta inflamatória sistêmica e considera a presença das comorbidades (TRIANTOPOULOU et al, 2007).

A mortalidade geral nesta série apresentada foi de 11,6%, pouco acima do limite superior registrado na literatura para a pancreatite aguda de todas as etiologias, que oscila de 2% a 9% (BLUM et al, 2001; CARNOVALE et al, 2005; FU et al, 2007; LANKISCH; PFLICHTHOFER; LEHNICH, 2000; TALAMINI et al, 1999). Não houve diferença ($p = 0,268$) na mortalidade entre o primeiro e segundo períodos (figura 9).

A taxa de mortalidade para a PAB branda e grave nos dois períodos avaliados, conforme escore de APACHE II, foi semelhante ($p=0,839$ - figura 10). Na PAB branda a mortalidade geral observada foi de 3,8%, semelhante aos achados da literatura, em média, de 3%, com variação de 1% a 7% (BLUM et al, 2001; FU et al, 2007; GULLO et al, 2002; LANKISCH; PFLICHTHOFER; LEHNICH, 2000).

A mortalidade geral para a PAB grave foi de 27,9%, e está dentro dos limites observados na literatura; de 8% a 39%, com média de 17% (BLUM et al, 2001; CARNOVALE et al, 2005; GULLO et al, 2002; LANKISCH; PFLICHTHOFER; LEHNICH, 2000; TALAMINI et al, 1999; MALANGONI; MARTIN, 2005; FU et al, 2007). Na PAB grave houve aumento da mortalidade no segundo período, que embora não tenha sido significativo, pode ser justificado pelo aumento do risco de óbito dos pacientes admitidos nesse período (tabela 15).

Há grande discrepância na literatura em relação aos padrões da mortalidade e morbidade da pancreatite aguda grave. A mortalidade no período precoce (até 14 dias) varia de 0 a mais de 80,0% dos casos de óbitos, com média de 50,0% (CARNOVALE et al, 2005; FU et al, 2007; GLOOR et al, 2001; MCKAY et al, 1999; MCKAY; BUTER, 2003; MCKAY; IMRIE, 2004; MUTINGA et al, 2000; TALAMINI et al, 1996). Isenmann, Rau e Beger (2001) observaram que o principal fator da falência orgânica precoce, numa análise multivariada, foi a extensão da necrose do parênquima pancreático (*odds ratio*, 3,8) enquanto a PAB tinha menor risco quando comparada à PA alcoólica (*odds ratio*, 0,34). A ocorrência de falência orgânica precoce na PA grave aumentou o risco de progressão da manifestação da doença, e cerca de 80,0% dos pacientes evoluíram com FMO durante a hospitalização, apesar do tratamento em unidade de terapia intensiva. A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com falência orgânica precoce (42 vs 14%, $p=0,0003$).

Neste trabalho, análise de regressão logística múltipla dos fatores determinantes do prognóstico para o óbito encontrou como significativo o escore de APACHE II e a presença de necrose pancreática com necessidade de necrosectomia. Não foi verificada diferença no valor do hematócrito como fator preditivo entre sobrevivente e óbito (tabela 17). Entretanto, no segundo período foi encontrada uma menor frequência de $HT \geq 44$ ($p= 0,002$), o que pode refletir melhor avaliação e tratamento dos pacientes no ambiente pré-hospitalar a partir da organização do sistema de saúde com a Regulação Médica (tabela 16 e figura 11).

Alguns trabalhos demonstram que quando ocorre hemoconcentração (BROWN; ORAV; BANKS, 2000) e dificuldade em se realizar hemodiluição em 24 horas, há tendência em ocorrer PA necrosante (BAILLARGEON et al, 1998; BROWN et al, 2002), e que a ausência de hemoconcentração na admissão tem forte VPN para a necrose pancreática (GARDNER et al, 2006; REMES-TROCHE et al, 2005).

Aproximadamente 55% dos pacientes que morreram foram admitidos no hospital em até 24 horas do início dos sintomas, com retardo no segundo período, embora não significativo (tabela 23 – apêndice B). Esse dado indica a necessidade de acelerar o acesso ao suporte avançado de vida, no âmbito da UE, bem como o estudo da adoção de novas alternativas terapêuticas para o componente inflamatório da PAB.

Nesse estudo, 77,4% ($n= 24$) dos óbitos ocorreram em até 14 dias e o fator determinante foi a SIRS em 69,5% dos casos. Após 14 dias, ocorreram 7 (22,6%) óbitos, e a sepsis foi constatada, em 87,5% dos casos (tabela 18). O principal problema terapêutico na PA grave é o suporte clínico para restauração da falência orgânica sistêmica (CARNOVALE et al, 2005). Apesar da afirmação que as mortes na fase precoce são uma raridade desde as

melhorias no suporte básico de vida (GLOOR et al, 2001), vários estudos (BUTTER et al, 2002; ISENMANN; RAU; BEGER, 2001; MCKAY et al, 1999), alguns multicêntricos (JOHNSON et al, 2001; UHL et al, 1999) continuam demonstrando que muitos óbitos, cerca de 50% a 60%, ocorrem até a segunda semana após a admissão (BEGER; RAU, 2007).

Cerca de 20% dos pacientes com PA grave desenvolvem, em até 72 horas do início da doença, falência orgânica ou até mesmo já tem falência orgânica ou multi-orgânica na admissão hospitalar. Apesar do tratamento em CTI, de 30% a 50% dos pacientes com pancreatite aguda grave precoce não respondem à terapêutica adotada e evoluem com disfunção de múltiplos órgãos persistente. Estes pacientes portadores de insuficiência de múltiplos órgãos precoce e persistente têm um alto risco de mortalidade. A identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento de PA necrosante em até 24 horas após hospitalização é de importância clínica fundamental (BEGER; RAU, 2007; BUTTER et al, 2002; MCKAY; IMRIE, 2004).

Os determinantes da mortalidade elevada na fase precoce da PAB são desconhecidos. A estabilização clínica para evitar a instalação da FMO pode ser importante para reduzir a mortalidade (FU et al, 2007). Outro fator que pode ser determinante na evolução é o tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar e, posteriormente, o tempo entre a admissão hospitalar e o encaminhamento para o CTI (MUTINGA et al, 2000). Nesse estudo registrou-se maior oferta de suporte intensivo no segundo período ($p=0,036$ - tabela 14), mas o tempo decorrido entre a admissão hospitalar e o encaminhamento para a terapia intensiva não se modificou. Dessa forma, o suporte intensivo nas primeiras 72 horas após a admissão hospitalar, fase que concentrou 33,3% dos óbitos do primeiro período e 50,0% do segundo, não foi garantido (tabela 18). Achados semelhantes foram registrados por McKay et al (1999), em que 53,7% dos óbitos ocorreram na primeira semana da doença, decorrentes principalmente de FMO após a admissão hospitalar e destes, 40,1% em até 72 horas e a maioria dos óbitos precoces (78,4%) ocorreu em pacientes acima de 60 anos.

Os esforços de diversos centros de investigação para diagnosticar precocemente a pancreatite aguda grave e implementar o tratamento em CTI não reduziu a mortalidade nas últimas décadas. Os resultados deste estudo e de outros (BEGER; RAU, 2007; CARNOVALE et al, 2005; FU et al, 2007; MCKAY et al, 1999; MCKAY; BUTER, 2003; MCKAY; IMRIE, 2004; MUTINGA et al, 2000; TALAMINI et al, 1996) apontam a necessidade de compreender melhor a resposta inflamatória que ocorre na PA, assim como explorar formas de controlar os seus efeitos ou inibir a liberação de seus mediadores.

A resposta tecidual do pâncreas à lesão como a necrose da célula acinar leva à produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros produtos biologicamente ativos (DUGERNIER et al, 2003; MAKHIJA; KINGSNORTH, 2002). Estudos experimentais e clínicos verificaram que a ativação dos macrófagos locais e das células polimorfonucleares atuaria como a primeira linha de defesa e limitação da lesão tecidual pancreática (PEZZILLI et al, 2003; SAKAI et al, 2003). Os mediadores inflamatórios são primariamente liberados da área esplâncnica e alcançam o compartimento sistêmico, principalmente pela circulação linfática, veia porta e supra-hepática (DUGERNIER et al, 2003; GUZMAN; RUDNICKI, 2006).

Os pulmões são os primeiros órgãos a receber o sangue porta-hepático e a linfa do compartimento esplâncnico, rico em polimorfonucleares ativos, citocinas e outros produtos biologicamente ativos. A falência da barreira intestinal permite a translocação de bactérias e endotoxinas, atinge o seu pico ao final da primeira semana e tem sido apontada como o principal fator determinante no desenvolvimento da infecção local e da falência de múltiplos órgãos na PA grave (AMMORI, 2003; DEITCH, 1991; JUVONEN et al, 1999). O aumento da permeabilidade intestinal é significativamente maior em pacientes que desenvolveram falência multi-orgânica e/ou morreram comparados aos que têm PA branda (AMMORI, 2003).

O compartimento peritoneal é o local das reações pró-inflamatórias da necrose pancreática, enquanto a resposta antiinflamatória é predominantemente observada na linfa coletada pelo ducto torácico, assim como na circulação sistêmica durante a primeira semana após iniciada as complicações sistêmicas (DUGERNIER et al, 2003). Os níveis de citocinas no sangue e na linfa estão estreitamente associados com a gravidade da doença na admissão, com a magnitude da síndrome da FMO e com a evolução (DUGERNIER et al, 2003; BEGER; RAU, 2007; MAYER et al, 2000).

O conhecimento destes eventos fisiopatológicos da pancreatite aguda e as elevadas taxas de mortalidade registradas na fase precoce dos casos de PAB, no presente estudo, permitem enfatizar que além da necessidade de garantir a melhor acessibilidade aos cuidados de suporte avançado, é plausível avaliar a possibilidade de terapêutica específica para conter os efeitos da ação inflamatória da doença. A cascata de citocinas e seus efeitos subseqüentes podem aumentar a resposta local da inflamação sistêmica. Desta forma, o alvo terapêutico são os mediadores inflamatórios da fase inicial dos sintomas dos órgãos distantes (LI et al, 2007). Todavia, o emprego do lexipafante, um inibidor do fator ativador de plaquetas (PAF), na tentativa de controlar a resposta inflamatória, não produziu os resultados esperados,

provavelmente, porque muitas células estão envolvidas na resposta inflamatória (KINGSNORTH; GALLOWAY; FORMELA, 1995; MAKHIJA; KINGSNORTH, 2002).

Vários procedimentos atualmente estão em investigação para tentar controlar a resposta inflamatória. Para o clareamento sangüíneo pode ser utilizado a plasmaferese, hemoadsorção e hemofiltração, que levam a uma remoção não seletiva das citocinas inflamatórias. Uma das técnicas atualmente em avaliação é a hemofiltração contínua com alto volume (HCAV) (RUFFELL, 2003), mas o fluxo ideal não está estabelecido.

Em avaliação experimental com porcos submetidos à HCAV, os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou grande quantidade de fluidos (100 ml/kg/hora), com diminuição da hipotensão, da falência circulatória hiperdinâmica e diminuição significativa do fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 6 (IL-6) e da IL-10 (LI et al, 2007).

Outro efeito da HCAV é a melhoria da função das células mononucleares em pacientes sobreviventes com sepse grave, auxiliando na regulação da função imunológica e na prevenção de infecção na pancreatite aguda grave (LONNEMANN et al, 1999). A HCAV também melhora a função dos órgãos por diminuir o edema pulmonar intersticial, melhorar a microcirculação, o enchimento dos vasos viscerais, o metabolismo do oxigênio tecidual, incluindo a função pulmonar (ULLRICH et al, 2001; YAN et al, 2006) e a barreira gastrointestinal (YEKEBAS et al, 2002). Além disso, a hemofiltração também é importante para a manutenção do balanço hidro-eletrolítico e homeostático, principalmente quando a função renal está prejudicada.

O tempo para a realização da hemofiltração é muito importante, devendo ser realizada em fase precoce, bloqueando a cascata das citocinas (LI et al, 2007). Yekebas et al (1999) ressaltaram o fato em que animais submetidos à hemofiltração veno-venosa contínua profilática tiveram melhor sobrevida do que aqueles que receberam a hemofiltração veno-venosa contínua após o início dos sintomas. Embora haja preocupação com o elevado custo e viabilidade técnica da HCAV, pulso de HCAV (85 ml/kg/hora) foi empregado na sepse grave por 6 a 8 horas, seguido por hemofiltração venovenosa contínua (35 ml/kg/hora) por 16 a 18 horas, com bons resultados (RATANARAT et al, 2005).

A fisiopatologia exata da PA é controversa, mas é aceito que ocorra como resultado da lesão ou ruptura dos ácinos pancreáticos, liberação de enzimas pancreáticas como a tripsina, quimotripsina e elastase que se tornam ativas, iniciando a autodigestão do pâncreas (BHATIA et al, 2005). Em modelos experimentais, as antiproteases são dadas como pré-tratamento ou concomitante com o início da PA, sendo efetivas na redução das lesões celulares da PA (CHEN et al, 2000). Na prática clínica, a ativação intracelular ocorre muito

precocemente no curso da fisiopatologia da doença para ser o objetivo da intervenção terapêutica porque os pacientes são geralmente examinados horas ou dias após o início da PA (KECK et al, 2001). A tripsina, além de ser a mais abundante das proteases pancreáticas, também tem auto-ativação, ativa as pró-enzimas remanescentes e tem papel importante na ativação da resposta inflamatória (STEER, 1998).

Embora a eficácia de inibidores de protease seja controversa, sua utilização é consenso, com nível de evidência “B” (TAKEDA et al, 2001), sendo recomendados na fase precoce da PA grave (TAKEDA et al, 2006). Os inibidores de proteases diminuiriam a autodigestão do pâncreas causada pelas proteases e, provavelmente, também inibiriam o processo inflamatório (TAKEDA et al, 1996). O mesilato de nafamostatate (FUT- 175) é um inibidor de proteases sintético, de baixo peso molecular, que inibe várias proteases séricas, como a tripsina, fosfolipase A₂, calicreína, plasmina, trombina e as esterases. Seu peso molecular relativamente baixo sugere que pode penetrar na célula acinar facilmente e inibir o processo inflamatório do pâncreas (TAKEDA et al, 1996, WISNER; OSAWA; RENNER, 1989).

Além do mesilato de nafamostatate (MN), o mesilato de gabexate (MG) também é utilizado. O MN tem maior meia-vida do que o MG (55 segundos do MG vs 23 minutos do MN) e é empregado em pacientes com coagulação intravascular disseminada e durante a hemodiálise, devido aos potentes efeitos anticoagulantes (TAKEDA et al, 2006). A eficácia do MG foi investigada em 5 pesquisas e uma meta-análise, em 4 delas, não houve redução na frequência de intervenções cirúrgicas e na mortalidade, embora a incidência de complicações tenha diminuído (ANDRIULLI et al, 1998). A pesquisa restante, publicada depois desta meta-análise, mostrou que a infusão intravenosa contínua de MG (2400 mg/dia) por 7 dias reduz significativamente a frequência de complicações e mortalidade (CHEN et al, 2000). Em outra meta-análise, Seta et al (2004) concluíram que o emprego de inibidores de proteases diminui a mortalidade em pacientes com PA moderada e grave.

Na PA necrosante, a desidratação e a hipercoagulabilidade são frequentemente observadas, concomitante com o vasoespasmo e isquemia pancreática. As lesões na microcirculação devido à formação de microtrombozes nos vasos pancreáticos com evolução para isquemia e necrose pancreática podem então ocorrer facilmente. Portanto, a estratégia terapêutica de inibir o aumento da atividade do coagulante intravascular deveria ser mandatória na fase precoce da PA necrosante (TAKEDA et al, 2005). Altas concentrações de MN, que é um potente agente anticomplemento e anticoagulante (FUJII; HITOMI, 1981), administrado por infusão arterial contínua regional (IARC), pode melhorar ou manter a

perfusão do pâncreas sob condições de hipercoagulabilidade e vasoespasmos na fase precoce da PA necrosante (TAKEDA et al, 2005).

Os inibidores de proteases empregados no tratamento da PA necrosante não alcançam facilmente o pâncreas quando administrados intravenosamente, e em decorrência da isquemia ou piora na microcirculação, dificilmente penetram no tecido pancreático (INOUE et al, 2003; TAKEDA et al, 2005). A administração por cateter posicionado em uma artéria que irriga o pâncreas na área inflamada, contudo, aumenta muito a concentração tecidual do inibidor da protease. A avaliação da IARC de um inibidor de protease e/ou antibiótico demonstrou que o IARC de MN e imipenem/cilastatina foi efetiva na redução da taxa de mortalidade e na prevenção de infecção pancreática na PA necrosante (TAKEDA et al, 1996).

Uma grande avaliação da terapia com IARC na PA necrosante registrou o desaparecimento rápido da dor intensa; a frequência de infecção da necrose pancreática no grupo tratado com um inibidor de protease e antibiótico via IARC foi significativamente menor do que no grupo tratado com um inibidor de protease via IARC e antibiótico intravenoso. A taxa de mortalidade foi significativamente menor (11,9% vs 23,6%) no grupo na qual a IARC de um inibidor de protease foi iniciado em até 48 horas após o início dos sintomas do que no grupo no qual a IARC foi iniciado após 48 horas após o início dos sintomas (TAKEDA et al, 2001).

A comparação da administração intravenosa e IARC de MN e imipenem demonstrou taxa cumulativa maior de sobrevida ($p = 0,002$) no grupo IARC, enquanto a necessidade de cirurgia caiu de 32% para 9% ($p = 0,08$) (IMAIZUMI et al, 2004). Por meio de arteriografia com TC demonstrou-se que a infusão local de MN e imipenem ou cefpiroma melhora o escore de APACHE II e o índice de gravidade da PA à TC, mas é necessária uma boa distribuição das drogas na área da inflamação (ANAI et al, 1999).

Desta forma, a via de administração das drogas, de preferência por IARC no tronco celíaco, artéria esplênica ou hepática comum é um importante fator para resposta ao tratamento com inibidores de protease e antibióticos. Outro fator determinante é o início da infusão em até 48 horas após o início do quadro clínico (TAKEDA et al, 2001).

Na ausência de terapia específica, os pacientes com PA complicada com FMO representam um grande desafio clínico. A intervenção cirúrgica antes de 2 semanas do início dos sintomas está associada a uma proibitiva taxa de mortalidade (HARTWIG et al, 2002b; HUNGNESS et al, 2002; UOMO et al, 1996). As intervenções devem ser tardias e restritas a pacientes com infecção comprovada da necrose, mas a taxa de mortalidade permanece alta com qualquer forma de intervenção cirúrgica nos pacientes com FMO persistente

(MACKAY; IMRIE, 2004). Recentes esforços para melhorar os resultados têm focado a abordagem com procedimentos minimamente invasivos (CONNOR et al, 2005; ZHOU et al, 2003) ou por drenagem percutânea e antibióticos (HARTWIG et al, 2002a; LEE et al, 2007) ou tratamento clínico, mesmo em necrose infectada (ADLER et al, 2003; RÜNZI et al, 2005).

A identificação em até 24 horas após hospitalização dos pacientes com fatores de risco para desenvolverem a PA necrosante é de importância clínica fundamental. Os critérios utilizados para esse diagnóstico precoce são a presença de disfunção orgânica na admissão (BEGER; RAU, 2007), o escore de APACHE II ≥ 8 (LARVIN; MCMAHON, 1989), a PCR > 120 mg/l (UHL et al, 1991), a procalcitonina $> 1,8$ ng/ml (RAU et al, 1997) e o hematócrito > 44 com dificuldade de hemodiluição (BROWN et al, 2002).

Apesar da importância de reconhecer a doença grave precocemente, muitos pacientes inicialmente identificados como portadores da forma branda progridem para a forma grave após o período inicial da doença.

Dentre os testes laboratoriais relacionados para avaliar a atividade inflamatória e o prognóstico da PA, a PCR é, provavelmente, o único exame para o emprego no cotidiano da maioria dos hospitais no Brasil. O pico da PCR ocorre em 3-4 dias (MODRAU; FLOYD; THORLACIUS-USSING, 2005; UHL et al, 1991), dificultando o diagnóstico precoce da PAB grave. Isto enfatiza a necessidade do emprego de escores mais acessíveis, como o APACHE II diariamente, pois seus parâmetros clínicos e laboratoriais são de fácil aplicação na maioria dos hospitais.

A classificação da PA é útil para selecionar pacientes para estudo, comparar resultados de diferentes centros, prever os resultados do tratamento e orientar as condutas a serem adotadas. O escore de APACHE II tem preferência em relação aos outros escores por permitir uma avaliação precoce da gravidade da PA com uma boa acurácia, ser difundido e ter ampla aceitação (CHATZICOSTAS et al, 2002; KAYA; DERVISOGLU; POLAT, 2007; LARVIN; MCMAHON, 1989; WILSON; HEATH; IMRIE, 1990; YEUNG; LAM; YIP, 2006). Vários outros escores têm sido propostos, como *Mortality Probability Model Systems – MPM II* (GÖÇMEN et al, 2007), *Pancreatitis Outcome Prediction – POP score* (HARRISON; D'AMICO; SINGER, 2007), *APACHE III* (KNAUS et al, 1991), *Multiple Organ System Score-MOSS* (TAYLOR et al, 2005), *Simple Prognostic score-SPS* (UEDA et al, 2007), mas ainda não foi encontrado o escore ideal (PAPACHRISTOU; WHITCOMB, 2004).

Neste trabalho, a curva ROC traçada para prever o óbito demonstrou sensibilidade de 74,2% e especificidade de 81,4% para o APACHE $\geq 8,5$, valores elevados em relação aos

observados na literatura que apresentam sensibilidade de 68 a 71% e especificidade de 48 a 67% para o APACHE II \geq 8 na admissão hospitalar (WHITCOMB, 2006). A área sob a curva ROC (AUC) foi similar às encontradas em outros escores propostos mais recentemente (TAYLOR et al, 2005; UEDA et al, 2007; KAYA, DERVISOGLU, POLAT, 2007; HARRISON; D'AMICO; SINGER, 2007).

Desta forma, concluiu-se que entre os dois períodos estudados houve uma redução do fluxo de pacientes com PA para a referência hospitalar de urgência proporcionada pela Regulação Médica e pelo SAMU, com encaminhamento de pacientes portadores de PAB com risco maior de óbito. Concomitante, houve maior disponibilidade de tecnologia para investigação e tratamento menos invasivo da litíase biliar.

As melhorias no suporte clínico, a ampliação do acesso à RNM, à colecistectomia por videolaparoscopia e à terapia intensiva para os casos tratados no segundo período, no conjunto e na forma como foram aplicados, foram suficientes apenas para manter o perfil de mortalidade na PAB.

A identificação precoce dos casos graves de PAB nos serviços pré-hospitalares, na Regulação Médica e na admissão hospitalar, auxiliada por protocolo clínico e de regulação, associado ao encaminhamento imediato desses casos para ambientes com suporte avançado de vida, pode abrir perspectivas para a avaliação de outras modalidades terapêuticas para a resposta inflamatória aguda o que, provavelmente, melhorará o prognóstico da PAB.

6. Conclusões

1 – As atividades da Regulação Médica atingiram suas prerrogativas por meio da redução do fluxo de pacientes com pancreatite aguda para o hospital de referência em urgência, sobretudo de etiologia alcoólica. Ainda, dentro das expectativas, houve aumento proporcional do acesso de casos de pancreatite aguda biliar com maior risco de óbito na forma grave e que realmente precisam dos recursos disponíveis no hospital terciário.

2 – A organização do acesso ao hospital por meio da regulação médica, a ampliação do acesso aos recursos de suporte avançado de vida e às tecnologias menos invasivas de diagnóstico e tratamento da litíase biliar foram suficientes apenas para manter o prognóstico dos pacientes com pancreatite aguda biliar, indicando a necessidade de sistematização das ações da rede assistencial por meio de protocolos clínicos e de regulação.

3 – A maior ocorrência de óbitos na fase precoce da pancreatite aguda biliar abre perspectivas para avaliar o emprego de novas modalidades de tratamento para a atividade inflamatória na forma grave da doença, por meio da inibição da liberação, da neutralização ou do clareamento de mediadores inflamatórios na cavidade peritoneal e na circulação.

7. Referências Bibliográficas

ACOSTA, J. M.; ROSSI, R.; RUBIO, O. M.; PELLEGRINI, C. A.; SKINNER, D. B.. Early surgery for acute gallstone pancreatitis: Evaluation of a systematic approach. **Surgery**, St. Louis, 1978; 83:367-70

ACOSTA, J. M.; PELLEGRINI, C. A.; SKINNER, D. B. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. **Surgery**, St. Louis, 1980;88:118-25.

ACOSTA, J. M, GALLI, O. M. R; ROSSI, R.; CHINELLATO, A. V.; PELLEGRINI, C. A. Effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesion of acute pancreatitis. **J. Am. Coll. Surg.**, Chicago, 1997;183:499-504.

ACOSTA, J. M.; RONZANO, G. D.; PELLEGRINI, C. A. Ampullary obstruction monitoring in acute gallstone pancreatitis: a safe, accurate and reliable method to detect pancreatic ductal obstruction. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 2000;95:122-27.

ACOSTA, J. M.; KATKHOUDA, N.; DEBIAN, K. A.; GROSHEN, S. G.; TSAO-WEI, D. D.; BERNE, T. V. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 2006;243:33-40.

ADLER, D. G.; CHARI, S. T.; DAHL, T. J.; FARNELL, M. B.; PEARSON, R. K. Conservative management of infected necrosis complicating severe acute pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 2003;98(1):98-103.

ALTMAN, G. D. *Practical statistics for medical research*. Ed. Chapman & Hall CRC, 1999.

AMMORI, B. J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2003;26:122-129.

AMOUYAL, P.; AMOUYAL, G.; LEVY, P.; TUZET, S.; PALAZZO, L.; VILGRAIN, V.; BELGHITI, J.; BERNARDES, P. Diagnosis of CBD stone by endoscopic Ultrasonography. **Gastroenterology**, Philadelphia, 1994;106:1062-7.

ANAI, H.; SAKAGUCHI, H.; UCHIDA, H.; MATSUO, N.; TANAKA, T.; YOSHIOKA, T.; OHISHI, H.; MURAO, Y.; MIYAMOTO, S. Continuous arterial infusion therapy for severe acute pancreatitis: correlation between CT arteriography and therapeutic effect. **J. Vasc. Interv. Radiol.**, Reston, 1999;10:1335-42.

ANDRIULLI, A.; LEANDRO, G.; CLEMENTE, R.; FESTA, V.; CARUSO, N.; ANNESE, V.; LEZZI, G.; LICHINO, E.; BRUNO, F.; PERRI, F. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, 1998;12:237-45.

ARVANITAKIS, M.; DELHAYE, M.; De MAERTELAERE, V.; BALI, M.; WINANT, C.; COPPENS, E.; JEANMART, J.; ZALCMAN, M.; VAN-GANSBEKE, D.; DEVIÈRE, J.; MATOS, C. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. **Gastroenterology**, Philadelphia, 2004;126(3):715-23.

BAI, Y.; LIU, Y.; JIA, L.; JIANG, H.; JI, M.; LU, N.; HUANG, K.; ZOU, Y.; TANG, C.; GUO, X.; PENG, X.; FANG, D.; WANG, B.; YANG, B.; WANG, L.; LI, Z. Severe acute pancreatitis in China. **Pancreas**, New York, 2007;35(3):232-7.

BAILLARGEON, J. D.; ORAV, J.; RAMAGOPAL, V.; TENNER, S. M.; BANKS, P. A. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 1998;93(11):2130-4.

BALTHAZAR, E. J.; ROBINSON, D. L.; MEGIBOW, A. J.; RANSON, J. H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. **Radiology**, Easton, 1990;174:331-6.

BANKS, P. A.; FREEMAN, M. L.; and THE PRACTICE PARAMETERS COMMITTEE OF THE AMERICAN COLLEGE OF GASTRO ENTEROLOGY. Practice Guidelines in acute Pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 2006;101:2379-400.

BEGER, H.G.; RAU, B. M. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. **World. J. Gastroenterol.**, Beijing, 2007;13(38):5043-51.

BHATIA, M.; WONG, F. L.; CAO, Y.; LAU, H. Y.; HUANG, J.; PUNEET, P.; CHEVALI L. Pathophysiology of acute pancreatitis. **Pancreatology**, New York, 2005;5(2-3):132-44

BLUM, T.; MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B.; LANKINSCH, P. G. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. **Pancreatology**, New York, 2001;1:237-41.

BRADLEY, E. L III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the international Symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. **Arch. Surg.**, Chicago, 1993;128:586-90.

BROWN, A.; ORAV, J.; BANKS, P. A. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2000;20:367-72.

BROWN, J. H.; BAILLARGEON, J. D.; HUGHES, M. D.; BANKS, P. A. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? **Pancreatology**, New York, 2002;2:104-7.

BUTTER, A.; IMRIE, C. W.; CARTER, C. R.; EVANS, S.; MCKAY, C. J. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, Chichester, 2002;89:298-302.

CARNOVALE, A.; RABITTI, P. G.; MANES, G.; ESPOSITO, P.; PACELLI, L.; UOMO, G. Mortality in Acute Pancreatitis: Is It an Early or a Late Event? **J.O.P.**, Genova, 2005; 6(5): 438-44.

CHANG, L.; LO, S.; STABILE, B. E.; LEWIS, R. J.; TOOSIE, K.; VIRGILIO, C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 2000;231:82-7.

CHATZICOSTAS, C.; ROUSSOMOUSTAKAKI, M.; VLACHONIKOLIS, I. G.; NOTAS, G.; MOUZAS, I.; SAMONAKIS, D.; KOUROUMALIS, E. A. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2002; 25(4):331-5.

CHEN, H. M.; CHEA, J. C.; HWANG, T. L.; JAN, Y. Y.; CHEN, M. F. Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe pancreatitis with organ dysfunction. **Hepatogastroenterology**, Stuttgart, 2000;47:1147-50.

COHEN, M. M.; YOUNG, W.; THERIAULT, M. E.; HERNADEZ, R. Has laparoscopic cholecystectomy changed patterns of practice and patient outcome in Ontario? **C.M.A.J.**, Ottawa, 1996;154(4):491-500.

CONNOR, S.; RARATY, M. G.; HOWES, N.; EVANS, J.; GHANEH, P.; SUTTON, R.; NEOPTOLEMOS, J. P. Surgery in the treatment of acute pancreatitis-minimal access pancreatic necrosectomy. **Scand. J. Surg.**, Helsinki, 2005;94:135-42.

CORFIELD, A. P.; COOPER, M. J.; WILLIAMSON, R. C.; MAYER, A. D.; McMAHON, M. J.; DICKSON, A. P.; SHEARER, M. G.; IMRIE, C. W. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. **Lancet**, London, 1985;2(8452):403-7.

CHRISTENSEN, M.; MATZEN, P.; SCHULZE, S.; ROSENBERG, J. Complications of ERCP: a prospective study. **Gastrointest. Endosc.**, St Louis, 2004;60:721-31.

De BEAUX, A. C.; PALMER, K. R.; CARTER, D. C. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. **Gut**, London, 1995;37:121-6.

DEITCH, E. A.; XU, D. Z.; QI, L.; BERG, R. D. Bacterial translocation from gut impairs systemic immunity. **Surgery**, St. Louis, 1991;109:269-76.

De WAELE, B.; PETERSOM, T.; SMSKENS, L.; WILLEMS, G. Common bile duct stones in acute biliary pancreatitis: an endoscopic study. **Surg. Laparosc. Endosc.**, Hagerstown, 1997;7(3):248-50.

DUGERNIER, T. L.; LATERRE, P. F.; WITTEBOLE, X.; ROESELER, J.; LATINNE, D.; REYNAERT, M. S.; PUGIN, J. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, 2003;168:148-157.

ELIAS JUNIOR J. Utilização da tomografia computadorizada sem contraste e da ressonância magnética no diagnóstico e estratificação da gravidade da pancreatite aguda. **Tese de Doutorado**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, Ribeirão Preto. p1-117, 2002.

ECKERWALL, G.; OLIN, H.; ANDERSSON, B.; ANDERSSON, R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have learned and how can we do better? **Clin. Nutr.**, Kidlington, 2006;25(3):497-504.

FAN, S. T.; LAI, E. C. S.; MOK, F. P. T.; LO, C. M.; ZHENG, S. S.; WONG, J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, 1993; 328: 228-32.

FISHER, L.; FISHER, A.; THOMSON, A. Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients. **Gastrointest. Endosc.**, St Louis, 2006;63:948-55.

FLOWERS, J.L.; ZUCKER, K. A.; GRAHAM, S. M.; SCOVILL, W. A.; IMBEMBO, A. L.; BAILEY, R. W. Laparoscopic cholangiography. Results and indications. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 1992;215:209-216.

FÖLSCH, U. R.; NITSCHKE, R.; LÜDTKE, R.; HILGERS, R. A.; CREUTZFELDT, W.; and THE GERMAN STUDY GROUP ON ACUTE BILIARY PANCREATITIS. Early ERCP and papillotomy compared with conservative for acute biliary pancreatitis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, 1997;336:237-42.

FU, C. Y.; YEH, C. N.; HSU, J. T.; JAN, Y. Y.; HWANG, T. L. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, 2007;13(13):1966-9.

FUJII, S.; HITOMI, Y. New synthetic inhibitors of Clr, Cl esterase, thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin. **Biochim. Biophys Acta**, Amsterdam, 1981;661(2):342-5.

GARDNER, T. B.; OLENEC, C. A.; CHERTOFF, J. D.; MACKENZIE, T. A.; ROBERTSON, J. D. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining relationship. **Pancreas**, New York, 2006;33(2):169-73.

GARG, P. K.; MADAN, K.; PANDE, G. K.; KHANNA, S.; SATHYANARAYAN, G.; BOHIDAR, N. P.; TANDON, R. K. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, Philadelphia, 2005;3:159-66.

GENTLEMAN, J. F.; VAYDA, E.; PARSONS, G. F.; WALSH, W. N. Surgical rates in subprovincial areas across Canada: rankings of 39 procedure in order of variation. **Can. J. Surg.**, Ottawa, 1996;39:361-7.

GLOOR, B.; MULLER, C. A.; WORN, M.; MARTIGNONI, M. E.; UHL, W.; BUCHLER, M. W. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, Chichester, 2001;88:975-9.

GÖÇMEN, E.; KIHÇ, YA.; YOLDAS, Ö.; ERTAN, T.; KARAKÖSE, N.; KOÇ, M.; TEZ, M. Comparison and Validation of Scoring Systems in a cohort of patients treated for biliary acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2007;34(1):66-9.

GOTZINGER, P.; SAUTNER, T.; KRIWANEK, S.; BECKERHINN, P.; BARLAN, M.; ARMBRUSTER, C.; WAMSER, P.; FÜGGER, R. Surgical treatment for severe acute pancreatitis. Extent and surgical control of necrosis determine outcome. **World. J. Surg.**, New York, 2002;26:474-8.

GRACIE, W. A.; RANSOHOFF, D. F. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. **N. Engl. J. Med.**, Boston, 1982;307:798-800.

GULLO, L.; MIGLIORI, M.; OLAH, A.; FARKAS, G.; LEVY, P.; ARVANITAKIS, C.; LANKISCH, P.; BEGER, H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. **Pancreas**, New York, 2002;24(3):223-7.

GUZMAN, E. A.; RUDNICKI, M. Intricacies of host response in acute pancreatitis. **J. Am. Coll. Surg.**, Chicago, 2006;202:509-19.

HALLAL, A. H.; AMORTEGUI, J. D.; JEROUKHIMOV, IM.; CASSILLAS, J.; SCHULMAN, C. I.; MANNING, R. J.; HABIB, F. A.; LOPEZ, P. P.; COHN, S. M.; SLEEMAN, D. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. **J. Am. Coll. Surg.**, Chicago, 2005;200:869-75.

HAMMARSTROM, L. E.; ANDERSON, R.; STRIDBECK, H.; IHSE, I. Influence of bile duct stones on patients features and effect of endoscopic sphincterotomy on early outcome of edematous gallstone pancreatitis. **World J. Surg.**, New York, 1999;23:12-7.

HARRISON, D. A.; D'AMICO, G.; SINGER, M. The pancreatitis outcome prediction (POP) Score: A new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. **Crit. Care Med.**, Philadelphia, 2007;35(7):1703-8.

HARTWIG, W.; WERNER, J.; MULLER, C. A.; BÜCHLER, M. W. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. **J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.**, Tokyo, 2002a; 9:429-35.

HARTWIG, W.; MASKSAN, S. M.; FOITZIK, T.; SCHMIDT, J.; HERFARTH, C.; KLAR, E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. **J. Gastrointest. Surg.**, New York, 2002b;6(3):481-7.

HEINRICH, S.; SCHÄFER, M.; ROUSSON, V.; CLAVIEN, P. Evidence-based treatment of acute pancreatitis. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 2006; 243:154-68.

HIROTA, M.; INOUE, R.; KIMURA, Y.; MYZUMOTO, T.; KUWATA, R.; OHMURAYA, M.; ISHIKO, T.; BEPPU, T.; OGAWA M. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. **Pancreatology**, New York, 2003;3(4):316-22.

HUNGNESS, E. S.; ROBB, B. W.; SEESKIN, C.; HASSELGREN, P. O.; LUCHETTE, F. A. Early debridement for necrotizing pancreatitis: is it worthwhile? **J. Am. Coll. Surg.**, Chicago, 2002;194(6):740-4.

IMAIZUMI, H.; KIDA, M.; NISHIMAKI, H.; OKUNO, J.; KATAOKA, Y.; KIDA, Y.; KIDA, Y.; SOMA, K.; SAIGENJI, K. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. **Pancreas**, New York, 2004;28:369-73.

INOUE, K.; HIROTA, M.; KIMURA, Y.; KUWATA, K.; OHMURAYA, M.; OGAWA, M. Further evidence for endothelin as an important mediator of pancreatic and intestinal ischemia in severe acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2003;26:218-23.

ISENMANN, R.; BÜCHLER, M.; UHL, W.; MALFERTHEINER, P.; MARTINI, M.; BEGER, H. G. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 1993;8(3):358-61.

ISENMANN, R.; RAU, B.; BEGER, H. G. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. **Br. J. Surg.**, Chichester, 1999;86:1020-4.

ISENMANN, R.; RAU, B.; BEGER, H. G. Early Severe Acute Pancreatitis: characteristics of a new Subgroup. **Pancreas**, New York, 2001;22(3):274-8.

ISENMANN, R.; RÜNZI, M.; KRON, M.; KAHL, S.; KRAUS, D.; JUNG, N.; MAIER, L.; MALFERTHEINER, P.; GOEBELL, H.; BEGER, H. G. and THE GERMAN ANTIBIOTICS IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS (ASAP) STUDY GROUP. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. **Gastroenterology**, Philadelphia, 2004;126:997-1004.

JOHNSON, C. D.; KINGSWORTH, A. N.; IMRIE, C. W.; McMAHON, M. J.; NEOPTOLEMOS, J. P.; MCKAY, C. et al. Double blind, randomized, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. **Gut**, London, 2001;48:62-9.

JOHNSON, C. D.; ABU-HILAL, M.; MEMBERS OF THE BRITISH ACUTE PANCREATITIS STUDY GROUP. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. **Gut**, London, 2004;53:1340-4.

JUVONEN, P. O.; TENHUNEN, J. J.; HEINO, A. A.; MERASTO, M.; PAAJANEN, H. E.; ALHAVA, E. M.; TAKALA, J. A. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, 1999;34:308-314.

KAYA, E.; DERVISOGLU, A.; POLAT, C. Evaluation of diagnostic finding and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. **World J. Surg.**, New York, 2007; 13(22): 3090-4.

KECK, T.; BALCOM, J. H.; ANTONIU, B. A.; LEWANDROWSKI, K.; WARSHAW, A. L.; CASTILLO, C. F. Regional effects of nafamostat, a novel potent protease and complement inhibitor, on severe necrotizing pancreatitis. **Surgery**, St. Louis, 2001;130:175-81.

KINGSNORTH, A.; GALLOWAY, S.; W.; FORMELA, L. J. Randomized, double-blind phase II trial lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, Chichester, 1995;82(10):1414-20.

KOO, K. P.; TRAVERSO, L. W. Do preoperative indicators predict the presence of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy? **Am. J. Surg.**, New York, 1996; 171: 495-9.

KNAUS, W. A.; ZIMMERMAN, J. E.; WAGNER, D. P.; DRAPER, E. A.; LAWRENCE, D. E. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. **Crit. Care Med.**, Philadelphia, 1981;9(8):591-7.

KNAUS, W. A.; DRAPER, E. A.; WAGNER, D. P.; ZIMMERMAN, J. E. APACHE II: severity of disease classification. **Crit. Care Med.**, Philadelphia, 1985;13:818-29.

KNAUS, W. A.; WAGNER, D. P.; DRAPER, E. A.; ZIMMERMAN, J. E.; BERGNER, M.; BASTOS, P. G.; SIRIO, C. A.; MURPHY, D. J.; LOTRING, T.; DAMIANO, A.; et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. **Chest**, Chicago, 1991;100:1619-36.

KONDO, S.; ISAYAMA, H.; AKAHANE, M.; TODA, N.; SASAHIRA, N.; NAKAI, Y.; YAMAMOTO, N.; HIRANO, K.; KOMATSU, Y.; TADA, M.; YOSHIDA, H.; KAWABE, T.; OHTOMO, K.; OMATA, M. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography and helical-computed-tomographic cholangiography. **Eur. J. Radiol.**, Stuttgart, 2005;54:271-5.

LAI, E. C.; MOK, F. P.; TAN, E. S.; LO, C. M.; FAN, S. T.; YOU, K. T.; WONG, J. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, 1992; 326 (24):1582-86.

LANKISCH, P. G.; PFLICHTHOFER, D.; LEHNICK, D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2000;20:319-22.

LANKISCH, P. G.; MAHLKE, R.; BLUM, T.; BRUNS, A.; BRUNS, D.; MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B. Hemoconcentration: An early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 2001;96:2081-5.

LANKISCH, P. G.; WARNECKE, B.; BRUNS, D.; WERNER, H. M.; GROSSMANN, F.; STRUCKMANN, G.; MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. **Pancreas**, New York, 2002;24:217-22.

LARVIN, M.; McMAHON, M. J. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. **Lancet**, London, 1989;2(8656):201-5.

LEE, J. K.; KWAK, K. K.; PARK, J. K.; YOON, W.J.; LEE, S. H.; RYU, J. K.; KIM, Y.; YOON, Y. B. The efficacy on nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. **Pancreas**, New York, 2007; 34(4):399-404.

LEGORRETA, A. P.; SILBER, J. H.; CONSTANTINO, G. N.; KOBYLINSKI, R. W.; ZATZ, S. L. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. **J. A. M. A.**, Chicago, 1993;270:1429-32.

LEVY, P.; BORUCHOWICZ, A.; HASTIER, P.; PARIENTE, A.; THÉVENOT, T.; FROSSARD, J. L.; BUSCAIL, L.; MAUVAIS, F.; DUCHMANN, J. C.; COURRIER, A.; BULOIS, P.; GINESTON, J. L.; BARTHET, M.; LICHT, H.; O'TOOLE, D.; RUSZNIEWSKI, P. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. **Pancreatology**, New York, 2005;5:450-6.

LI, W.; YAN, X.; WANG, H.; ZHANG, Z.; YU, W.; JI, D.; GONG, D.; QUAN, Z.; LI, J. Effects of continuous high-volume hemofiltration on experimental severe acute pancreatitis in pigs. **Pancreas**, New York, 2007;34:112-9.

LONNEMANN, G.; BECHESTEIN, M.; LINNENWEBER, S.; BURG, M.; KOCH, K. M. Tumor necrosis factor-alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure. **Kidney Int. Suppl.**, New York, 1999;72:S84-S87.

LOPES, S.L.B.; SANTOS, J.S.; SCARPELINI, S. The implementation of the medical regulation office and mobile emergency attendance system and its impact on the gravity profile of non-traumatic afflictions treated in a university hospital: a research study. **B.M.C Health Services Research**, London, 2007;7:173.

MAKARY, M. A.; DUNCAN, M. D.; HARMON, J. W.; FREESWICK, P. D.; BENDER, J. S.; BOHLMAN, M.; MAGNUSON, T. H. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 2005; 241:119-24.

MAKHIJA, R.; KINGSNORTH A. N. Cytokine storm in acute pancreatitis. **J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.**, Tokyo, 2002;9:401-10.

MALANGONI, M. A.; MARTIN, A. S. Outcome of severe pancreatitis. **Am. J. Surg.**, New York, 2005;189:273-7.

MARTINEZ, J.; SANCHEZ-PAYA, J.; PALAZON, J. M.; SUAZO-BARAHOMA, J.; ROBLES-DIAS, G.; PEREZ-MATEO, M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. **Pancreatology**, New York, 2004;4:42-8.

MAYER, J.; RAU, B.; GANSAUGE, F.; BEGER, H. G. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. **Gut**, London, 2000;47:546-52.

MCKAY, C. J.; EVANS, S.; SINCLAIR, M.; CARTER, C. R.; IMRIE, C. W. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. **Br. J. Surg.**, Chichester, 1999; 86(100):1302-5.

MCKAY, C. J.; BUTER, A. Natural history of organ failure in acute pancreatitis. **Pancreatology**, New York, 2003; 3:111-4.

MCKAY, C. J.; IMRIE, C. W. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, Chichester, 2004;91:1243-4.

MERCER, L. C.; SALZSTEIN, E. C.; PEACOCK, J. B.; DOUGHERTY, S. H. Early surgery for biliary pancreatitis. **Am. J. Surg.**, New York, 1984;148:749-53.

METTU, S. R.; WIG, J. D.; KHULLAR, M.; SINGH, G.; GUPTA, R. Efficacy of serum nitric oxide level estimation in assessing the severity of necrotizing pancreatitis. **Pancreatology**, New York, 2003;3(6):506-13.

MODRAU, I. S.; FLOYD, A. K.; THORLACIUS-USSING, O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 2005;100(7):1593-7.

MUTINGA, M.; ROSENBLUTH, A.; TENNER, S. M.; ODZE, R. R.; SICA, G. T.; BANKS, P. A. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis. **Int. J. Pancreatol.**, Amsterdam, 2000;28:91-5.

NATHENS, A.B.; CURTIS, J. R.; BEALE, R. J.; COOK, D. J.; MORENO, R. P.; ROMAND, J. A.; SKERRETT, S. J.; STAPLETON, R. D.; WARE, L. B.; WALDMANN, C. S. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. **Crit. Care Med.**, Philadelphia, 2004;32:2524-36.

NEOPTOLEMOS, J. P.; LONDON, N. J.; JAMES, D.; CARR-LOCKE, D. L.; BAILEY, I. A.; FOSSARD, D. P. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. **Lancet**, London, 1988a;2:979-983.

NEOPTOLEMOS, J. P.; CARR-LOCKE, D. L.; LONDON, L.; BAILEY, I.; FOSSARD, D. P. ERCP findings and the role of endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis. **Br. J. Surg.**, Chichester, 1988b;75:954-60.

NEOPTOLEMOS, J. P. The theory of "persisting" common bile duct stones in severe gallstone pancreatitis. **Ann. R. Coll. Surg. Engl.**, London, 1989;30:397-403.

ORIA, A.; CIMMINO, D.; OCAMPO, C.; SILVA, W.; KOHAN, G.; ZANDALAZINI, H.; SZELAGOWSKI, C.; CHIAPPETTA, L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 2007;245(1):10-17.

PAPACHRISTOU, G. I.; WHITCOMB, D. C. Predictores of severity and necrosis in acute pancreatitis. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, 2004;33(4):871-90.

PAPACHRISTOU, G. I.; WHITCOMB, D. C. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. **Clin. Lab. Med.**, Philadelphia, 2005;25(1):17-37.

PEREZ, A.; WHANG, E. E.; BROOKS, D. C.; MOORE, F. D.; HUGHES, M. D.; SICA, G.T.; ZINNER, M. J.; ASHLEY, S. W.; BANKS, P. A. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? **Pancreas**, New York, 2002;25:229-33.

PEZZILLI, R.; MALDINI, M.; MORSELLI-LABATE, A. M.; BARAKAT, B.; ROMBOLI, E.; BELTRANDI, E.; MIGLIORI, M.; TOMASSETTI, P.; CORINALDESI, R. Early activation of peripheral lymphocytes in human acute pancreatitis. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, 2003;36:360-3.

PRAT, F.; AMOUYAL, G.; AMOUYAL, P.; PELLETIER, G.; FRITSCH, J.; CHOURY, A. D.; BUFFET, C.; ETIENNE, J. P. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile duct lithiasis. **Lancet**, London, 1996;347:75-9.

RANSON, J. H.; RIFKIND, K. M.; ROSES, D. F.; FINK, S. D.; ENG, K.; SPENCER, F. C. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. **Surg. Gynecol. Obstet.**, Chicago, 1974;139 (1):69-81.

RANSON, J. H.; RIFKIND, K. M.; TURNER, J. W. Prognostic signs and non-operative peritoneal lavage in acute pancreatitis. **Surg. Gynecol. Obstet.**, Chicago, 1976;143:209-19.

RANSON, J.H. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 1982;77(9):633-8.

RATANARAT, R.; BRENDOLAN, A.; PICCINNI, P.; DAN, M.; SALVATORI, G.; RICCI, Z.; RONCO, C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. **Critical Care**, London, 2005;9:R294-R302.

RAU, B.; STEINBACH, G.; GANSAUGE, F.; MAYER, J. M.; GRUNERT, A.; BEGER, H. G. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. **Gut**, London, 1997;41(6):832-840.

REMES-TROCHE, J. M.; DUARTE-ROJO, A.; MORALES, G.; ROBLES-DIAZ, G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, 2005;11(44):7018-23.

RICHÉ, F. C.; CHOLLEY, B. P.; LAISNÉ, M. J.; VICAUT, E.; PANNIS, Y. H.; LAJEUNIE, E. J.; BOUDIAF, M.; VALLEUR, P. D. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. **Surgery**, St. Louis, 2003;133:257-62.

RUFFELL, A. J. The utilization of continuous veno-venous hemofiltration for the removal of septic mediators in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Intensive Crit. Care Nurs**, Edinburgh, 2003;19(4):207-14.

RÜNZI, M.; SALUZA, S.; LERCH, M. M.; DAWRA, R.; NISHINO, H.; STEER, M. L. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: An experimental study in the opossum. **Gastroenterology**, Philadelphia, 1993;105:157-64.

RÜNZI, M.; NIEBEL, W.; GOEBELL, H.; GERKEN, G.; LAYER, P. Severe acute pancreatitis: Nonsurgical treatment of infected necroses. **Pancreas**, New York, 2005; 30(3): 195-9.

SACKIER, J. M.; BERCI, G.; PHILLIPS, E.; CARROLL, B.; SHAPIRO, S.; PAZ-PARTLOW, M. The role of cholangiography in laparoscopic cholecystectomy. **Arch. Surg.**, Chicago, 1991;126:1021-6.

SAKAI, Y.; MASAMUNE, A.; SATOH, A.; NISHIHARA, J.; YAMAGIWA, T.; SHIMOSEGAWA, T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. **Gastroenterology**, Philadelphia, 2003;124:725-36.

SAKORAFAS, G. H.; TSIOTOU, A. G. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, 2000;30:343-56.

SANTOS, J. S.; ELIAS JR, J.; SANTOS, R. S. F.; MÓDENA, J. L. P.; CENEVIVA, R. Colangiografia por Ressonância Magnética na Avaliação da Obstrução Biliar Extra-Hepática. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, 1997;12 (supl I):27-9.

SANTOS, J. S.; SILVA, M. B.; ZAMPAR, A. G.; SANKARANKUTTY, A. K.; CAMPOS, A. D.; CENEVIVA, R. Mutirões de Colectomia por Videolaparoscopia em Regime de Cirurgia Ambulatorial. **Acta Cirúrgica Brasileira**. São Paulo, 2001;16 (supl I):52-6.

SANTOS, J. S. Da Fundação e Hospital das Clínicas à Criação da Unidade de Emergência e sua transformação em Modelo Nacional de Atenção às Urgências. **Medicina, Ribeirão Preto**, 2002;35:403-18.

SANTOS, J. S.; ELIAS-JUNIOR, E.; SCARPELINI, S. E.; SANKARANKUTTY, A.K. Pancreatite aguda: atualização de conceitos e condutas. **Medicina, Ribeirão Preto**, 2003a;36: 266-282.

SANTOS, J.S.; SCARPELINI, S.; BRASILEIRO, S. L. L.; FERRAZ, C. A.; DALLORA, M. E. L. V.; SÁ, M. F. S. Avaliação do modelo de organização da unidade de emergência do HCFMRP-USP, adotando, como referência, as políticas nacionais de atenção às urgências e de humanização. **Medicina, Ribeirão Preto**. 2003b;36:498-515.

SEES, D. W.; MARTIN, R. R. Comparison of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy with operative management of gallstone pancreatitis. **Am. J. Surg.**, New York, 1997;174:719-22.

SENNINGER, N.; MOODY, F. G.; COELHO, J. C. V.; BUREN, D. H. The role of biliary obstruction in the pathogenesis of the acute pancreatitis in the opossum. **Surgery**, St. Louis, 1986;99:688-93.

SETA, T.; NOGUCHI, Y.; SHIMADA, T.; SHIKATA, S.; FUKUI, T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, 2004;16(12):1287-93.

SFAR – SOCIÉTÉ FRANCAISE D' ANESTHESIE ET DE REANIMATION. Disponível em:<<http://sfar.org/scores/apache2.html>>. Acesso em: 5 jul. 2007.

SHARMA, V, K.; HOWDEN, C. W. Meta-analysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. **Am. J. Gastroenterology**, New York, 1999;94 (11):3211-4.

SHEA, J. A.; BERLIN, J. A.; BACHWICH, D. R.; STAROSCIK, R. N.; MALET, P. F.; MCGUCKIN, M.; SCHWARTZ, J. S.; ESCARCE, J. J. Indications for and outcomes of cholecystectomy: A comparison of the pre and postlaparoscopic eras. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 1998;27:43-50.

SSAT, AGE, ASGE CONSENSUS PANEL. Management of the Biliary Tract in Acute Necrotizing Pancreatitis. **J. Gastrointest. Surg.**, New York, 2001; 53(3);221-2.

STEER, M. L. The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 1998;17:31-7.

STEINER, C. A.; BASS, E. B.; TALAMINI, M. A.; PITT, H. A.; STEINBER, G. E. P. Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. **N. Engl. J. Med.**, London, 1994;330:403-8.

STONE, H. H.; FABIAN, T. C.; DUNLOP, W. E. Gallstone pancreatitis: Biliary tract pathology in relation to time of operation **Ann. Surg.**, Philadelphia, 1981;194(3):305-12.

TAKEDA, K.; MATSUNO, S.; SUNAMURA, M.; KAKUGAWA, Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. **Am. J. Surg.**, New York, 1996;171:394-8.

TAKEDA, K.; MATSUNO, S.; OGAWA, M.; WATANABE, S.; ATOMI, Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing: results of a cooperative survey in Japan. **J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.**, Tokyo, 2001;S:216-20.

TAKEDA, K.; MIKAMI, Y.; FUKUYAMA, S.; EGAWA, S.; SUNAMURA, M.; ISHIBASHI, T.; SATO, A.; MASAMUNE, A.; MATSUNO, S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2005;30(1):40-9.

TAKEDA, K.; TAKADA, T.; KAWARADA, Y.; HIRATA, K.; MAYUMI, T.; YOSHIDA, M.; SEKIMOTO, M.; HIROTA, M.; KIMURA, Y.; ISAH, S.; KPOIZUMI, M.; OTSUKI, M.; MATSUNO, S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. **J. Hepatobiliary Pancreatol. Surg.**, Tokyo, 2006;13:42-7.

TALAMINI, G.; BASSI, C.; FALCONI, M.; SARTORI, N.; FRULLONI, L.; Di FRANCESCO, V.; VESENTINI, S.; PEDERZOLI, P.; CAVALLINI, G. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple "routine" data. **Int. J. Pancreatol.**, Clifton, 1996;19;15-24.

TALAMINI, G.; UOMO, G.; PEZZILLI, R.; RABITTI, P. G.; BALLI, P.; BASSI, C.; CAVALLINI, G.; PEDERZOLI, P. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. **Am. J. Surg.**, New York, 1999;177:7-14.

TAYLOR, S. L.; MORGAN, D. L.; DENSON, K. D.; LANE, M. M.; PENNINGTON, L. R. A comparison of the Ranson, Glasgow and APACHE II scoring system to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. **Am. J. Surg.**, New York, 2005; 189:219-22

TENNER, S.; DUBNER, H.; STEINBERG, W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 1994;89;1863-6.

TRIANTOPOULOU, C.; LYTRAS, D.; MINIATIS, P.; CHRYSOVERGIS, D.; MANES, K.; SIAFAS, I.; PAPAILIOU, J. DERVENIS, C. Computed tomography versus Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score in predicting severity of acute pancreatitis: a prospective, comparative study with statistical evaluation. **Pancreas**, New York, 2007;35(3):238-42.

TRAVERSO, L. W.; KOZARCK, R. A.; BALL, T. J.; BRANDABUR, J. J.; HUNTER, J. A.; JOLLY, P. C.; PATTERSON, D. J.; RYAN, J. A.; THIRLBY, R. C.; WECHTER, D. G. Endoscopic retrograde cholangiography after laparoscopic cholecystectomy. **Am. J. Surg.**, New York, 1993;165:581-6.

UEDA, T.; TAKEYAMA, Y.; YASUDA, T.; MATSUMURA, N.; SAWA, H.; NAKAJIMA, T.; AJIKI, T.; FUJINO, Y.; SUZUKI, Y.; KURODA, Y. Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. **Surgery**, St. Louis, 2007;141:51-8.

UHL, W.; BUCLER, M. W.; MALFERTHEINER, P.; MARTINI, M.; BEGER, H. G. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 1991; 6:253-9.

UHL, W.; BUCLER, M. W.; MALFERTHEINER, P.; BEGER, H. G.; ADLER, G.; GAUS, W. A randomized, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. **Gut**, London, 1999;45:97-104.

ULLRICH, R.; ROEDER, G.; LORBER, C.; QUEZADO, Z. M.; KNEIFEL, W.; GASSER, H.; SCHIAG, G.; REDL, H.; GERMANN, P. Continuous venovenous haemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs. **Anesthesiology**, Philadelphia, 2001;95:428-36.

UOMO, G.; VISCONTI, M.; MANES, G.; CALISE, F.; LACCETTI, M.; RABITTI, P. G. Nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. **Pancreas**, New York, 1996; 12(2): 142-8.

URBACH, R. U.; STUKEL, T. A. Rate of elective cholecystectomy and the incidence of severe gallstone disease. **C.M.A.J.**, Ottawa, 2005;172(8):1015-9.

VENNEMAN, N. G.; BUSKENS, E.; BESSELINK, M. G.; STADS, S.; GO.; P. M. N. Y. H.; BOSSCHA, K.; VANBERGE-HENEGOUWEN, G.P.; VAN ERPECUM, K. J. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? **Am. J. Gastroenterol.**, New York, 2005;100:2540-50.

YAN, W. X.; LI, W. Q.; WANG, H.; ZHANG, Z. H.; LI, N.; LI J. S. Effect of high-volume continuous hemofiltration on experimental pancreatitis associated lung injury in pigs. **Int. J. Artif. Organs**, Milano, 2006;29(3):293-302.

YEUNG, P. Y.; LAM, B. Y. K.; YIP, A. W. C. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. **Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.**, China, 2006;5:294-9.

YEKEBAS, E. F.; TREEDE, H.; KNOEFEL, W. T.; BLOECHLE, C.; IZBICKI, J. R. Influence of zero-balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. **Ann. Surg.**, Philadelphia, 1999;229:514-22.

YEKEBAS, E. F.; STRATE, T.; ZOLMAJD, S.; EISENBERGER, C. F.; ERBERSDOBLER, A. F.; SAALMÜLLER, A.; STEFFANI, K.; BUSCH, C.; EISNER, H. A.; ENGELHARDT, M.; GILLESSEN, A.; MEINS, J.; KNOEFEL, W. T.; IZBICKI, J. R.. Impact of different modalities of continuous venovenous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis. **Kidney. Int.**, New York, 2002;62(5):1806-18.

YOO, J. S.; SUN, H. S.; CHOO, S. Y. Pancreatite aguda. **Aparelho digestivo: Clínica e Cirurgia**. Coelho J. C. U. 3^a ed., 2005:p 1806-24.

WADA, K.; TAKADA, T.; KAWARADA, Y.; NIMURA, Y.; MIURA, F.; YOSHIDA, M.; MAYUMI, T.; STRASBERG, S.; PITT, H. A.; GADACZ, T. R.; BÜCHLER, M. W.; BELGUITI, J.; SANTIBANES, E.; GOUMA, D.J.; NEUHAUS, H.; DERVENIS, C.; FAN, S.; CHEN, K.; KER, C.; BORNMAN, C.; HILVANO, S. C.; KIM, S.; LIAU, K.; KIM, M. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. **J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.**, Tokyo, 2007;14:52-8.

WILSON, C.; IMRIE, C. W.; CARTER, D. C. Fatal acute pancreatitis. **Gut**, London, 1988; 29:782-8.

WILSON, C.; HEATH, D. I.; IMRIE, C. W. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. **Br. J. Surg.**, Chichester, 1990;77(11):1260-4.

WISNER, J. R.; OSAWA, S.; RENNER, L. The effects of nafamostat mesilate (FUT-175) on caerulein-induced acute pancreatitis in the rat. **Int. J. pancreatol.**, Clifton, 1989;4:383-90.

WHITCOMB, D. C. Acute Pancreatitis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, 2006;354(20):2142-50.

WHITE, T.T. Pancreatitis. London: Edward Arnold, 1966:6.

ZHOU, Z. G.; ZHENG, Y. C.; SHU, Y.; HU, W. M.; TIAN, B. L.; LI, Q. S.; ZHANG, Z. D. Laparoscopic management of severe acute pancreatitis. **Pancreas**, New York, 2003;27:e46-e50.

8. Apêndice A

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DOS CASOS DE PANCREATITE AGUDA

ETIQUETA

NOME: _____ **IDADE:** _____ **SEXO:** _____
REGISTRO _____ **DATA ATENDIMENTO** ___/___/___

HISTORIA: Dor Náusea Vômitos Febre Icterícia colúria acolia
Duração da dor antes da admissão: até 24 h de 24 a 48 h de 48 a 72 h 4 a 10 dias
 > 10 dias
 Episódios de pancreatite prévios: não sim Quantos? _____
 Tinha dor abdominal prévia sem diagnóstico? não sim Tempo? _____

ANTECEDENTES

IMC

LITIASE BILIAR SINTOMÁTICA? Não Sim Há quanto tempo? _____
DOENÇAS: Insuf. Renal DM Pneumopatia Cardiopatia Hepatopatia
 Dislipidemia HAS obesidade Outra _____
HABITOS: Etilismo Tabagismo _____
MEDICAÇÕES? Sim Não Qual? _____
COLECISTECTOMIA PRÉVIA? não sim Há quanto tempo? _____

COMPLICAÇÕES INICIAIS DA PANCREATITE AGUDA

Insuf. Renal (creatinina > 2,0 mg%) Insuf. Respiratória (PaO₂ < 60 mmHg)
 Choque Ascite pancreática Hiperglicemia Derrame pleural
 Icterícia obstrutiva hemorragia digestiva > 500 ml/24 h

EXAMES COMPLEMENTARES

US abdome(___/___/___) normal litíase biliar coledocolitíase ascite
 microcálculos barro biliar dilatação vias biliares intra-hepática (mm)
 dilatação v b extra-hepática (mm) pancreatite aguda colecistite aguda

TC abdome:(___/___/___) normal colelitíase colecistite aguda coledocolitíase
 pancreatite edematosa edema peripancreático coleção peri- pancreática necrose
 1/3 pâncreas necrose 1/2 necrose >1/2 pseudocisto abscesso derrame
 pleural **Balthazar** _____

CPRE(___/___/___): normal colelitíase coledocolitíase diâmetro da via biliar
 < 0,7 cm de 0,8 a 1,2 cm 1,3 a 2,0 cm 2,1 a 3,0 cm > 3,0 cm

CRNM (___/___/___): normal colelitíase coledocolitíase diâmetro da via
 biliar < 0,7 cm de 0,8 a 1,2 cm 1,3 a 2,0 cm 2,1 a 3,0 cm > 3,0
 pancreatite aguda derrame pleural ascite **Balthazar** _____

	ENTRADA	24 h	48h	72h	7 dias	10 dias
Amilase						
Lipase						
Fosfatase alcalina						
Gama GT						
Bilirrubina total						
Bilirrubina direta						

Bilirrubina indireta						
TGO						
TGP						
DHL						
Glicemia						
Cálcio						
ureia						
Creatinina						
Sódio						
Potássio						
Hematócrito						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Desvio leucócitos						
Base excess						
PaO ₂						
pH arterial						
PCR						
triglicérides						

PUNÇÃO da NECROSE: sim não

BACTERIOSCOPIA: positiva negativa **CULTURA:** _____

ANTIBIÓTICOS

Foi utilizado antibiótico? Sim Não Qual? _____

Durante quanto tempo? _____

Quanto tempo foi iniciado após o início da dor? Até 24 h 24 a 48 h

após 48 h após o diagnóstico de necrose

após confirmação de infecção

TRATAMENTO ENDOSCÓPICO Não Sim (/ /)

A CPRE foi feita quantos dias após o início da dor abdominal? _____

Foi encontrado cálculo? Não Sim Quantos? 1 2 3 4 5

Complicações precoces: pancreatite perfuração duodeno sangramento

colangite colecistite aguda Outra _____

TRATAMENTO CIRÚRGICO NÃO SIM (/ /)

Colecistectomia: SIM NÃO Laparoscopia Laparotomia

Colangiografia intra-operatória: não realizada normal dilatação via biliar

coledocolitíase outro achado _____

Tempo entre o início da dor abdominal e a cirurgia: _____ dias

Procedimentos adicionais

Papilotomia cirúrgica Coledocolitotomia anastomose bileo-digestiva

necrosectomia derivação de pseudocisto

Tempo entre o início da dor abdominal e a necrosectomia: _____ dias

Número de intervenções para necrosectomia: _____

MORBIDADE CIRÚRGICA

Infecção de parede ITU pneumonia evisceração fistula biliar fistula duodenal septicemia hemorragia intraperitoneal outras

Qual(is) _____

GERMES ISOLADOS

Abdômen: _____

Sangue: _____

Urina: _____

DURAÇÃO DA INTERNAÇÃO: ____ dias (/ /)

OBITO sim não (/ /) Causa _____

TEMPO DE SEGUIMENTO _____ meses

OCORRÊNCIA recorrência da coledocolitíase colecistite aguda dor biliar
 colangite recorrência da pancreatite hérnia incisional obstrução intestinal
 por bridas outras Qual(is) _____

Apêndice B

Tabela 20 - Distribuição dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, quanto à faixa etária.

Idade (anos)	períodos		P*
	1995-1999 (n = 154)	2000-2004 (n = 113)	
11-20	6 (3,9%)	3 (2,7%)	0,51*
21-30	17 (11,0%)	10 (8,9%)	0,25*
31-40	15 (9,7%)	15 (13,3%)	1,0*
41-50	21 (13,7%)	17 (15,0%)	0,63*
51-60	24 (15,6%)	19 (16,8%)	0,54*
61-70	23 (14,9%)	16 (14,1%)	0,34*
71-80	30 (19,5%)	25 (22,1%)	0,59*
81-90	17 (11,0%)	7 (6,2%)	0,064*
91-100	1 (0,7%)	1 (0,9%)	1,0*
Idade média	55,9 ± 20,6	56,0 ± 18,7	0,959

*p= 0,006

Tabela 21 - Tempo de início dos sintomas até a admissão hospitalar dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

	períodos		p*
	1995-1999 n = 154	2000-2005 n = 113	
Sintomas até 24 horas	96 (62,4%)	48 (42,5%)	0,001*
Sintomas 24-48 horas	17 (11,0%)	18 (15,9%)	0,252*
Sintomas 48-72 horas	12 (7,8%)	19 (16,8%)	0,029*
Sintomas 4 – 10 dias	22 (14,2%)	21 (18,6%)	0,352*
Sintomas > 10 dias	7 (4,6%)	7 (6,2%)	0,560*
Tempo médio para admissão**	1,8 ± 2,3 (0,5)	2,4 ± 2,5 (1,5)	0,045

*p= 0,01 (correção de Bonferroni)

**= média, desvio padrão, mediana

Tabela 22 - Bilirrubinemia dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004.

Bilirrubinemia (mg/dl)	períodos		p
	1995-1999 n = 154	2000-2004 n = 113	
• Não dosada	30 (19,5%)	19 (16,8%)	0,72
• Dosada			
• normal ($\leq 1,2$)	39 (25,3%)	27 (23,9%)	0,79*
• hiperbilirrubinemia	85 (55,2%)	67 (59,3%)	0,5
Bilirrubina (média, sd)	4,57 \pm 2,41 mg/dl	6,36 \pm 3,86 mg/dl	0,002
> 1,2 a $\leq 5,0$	54 (35,0%)	27 (23,9%)	0,044*
> 5,0 a $\leq 10,0$	30 (19,5%)	28 (24,8%)	0,305*
> 10,0	1 (0,7%)	12 (10,6%)	0,0002*

* p= 0,0125 (correção de Bonferroni)

sd: desvio padrão

Tabela 23 - Tempo entre o início dos sintomas até admissão hospitalar dos pacientes com PAB, tratados no HC-FMRP-USP, nos períodos de 1995-1999 e 2000-2004, e que morreram.

Início dos sintomas/admissão	períodos		P*
	1995-1999 n = 15	2000-2004 n = 16	
Até 24 horas - n	9 (60,0%)	8 (50,0%)	0,72*
24-48 horas - n	2 (13,3%)	2 (12,5%)	1,0*
48-72 horas - n	1 (6,7%)	3 (18,8%)	0,60*
4 – 10 dias - n	2 (13,3%)	2 (12,5%)	1,0*
> 10 dias - n	1 (6,7%)	1 (6,2%)	1,0*
Tempo médio para admissão**	2,0 \pm 2,7 (0,5)	2,1 \pm 2,6 (1)	0,58

* p = 0,01 (correção de Bonferroni)

**= média, desvio padrão, mediana

Tabela 24 - Valores médios das bilirrubinas totais (BT), da fosfatase alcalina (FA) e das aminotransferases (AST e ALT) nos pacientes com PAB e com litíase da via biliar principal (LVBP) tratados no HC-FMRP-USP, entre 1995 e 2004, avaliados pelas colangiografias: endoscópica (CPRE), intra-operatória (CIO) e ressonância magnética (CRNM).

	CPRE ou CIO ou CRNM (n= 179)		p
	LVBP ausente n= 129 (72,1%)	LVBP presente n= 50 (27,9%)	
BT (mg/dl)	3,6±3,1 (n= 113)	5,0± 3,8 (n= 44)	0,042
FA	174,5± 100 (n=31)	237,7± 181 (n=19)	0,19
AST	141,3± 130,1 (n=72)	217,3± 244,7 (n=30)	0,12
ALT	158,1± 136,9 (n=28)	161,3± 121,8 (n=13)	0,94
γGT	310,6± 281 (n=30)	342± 279 (n=18)	0,71

Valores normais: BT (bilirrubina total)= até 1,2mg/ dl
 AST (aspartato transferase)= até 40 U/ml
 γGT (gama glutamil transferase)= até 25 U.I./l
 LVBP: litíase da via biliar principal

FA (fostatase alcalina) = 21-85 U.I./ml
 ALT (alanina transferase)= 35 U/ml

Dados relativos à construção da curva ROC e cálculo da área sob a curva ROC.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): APACHEII

Area
,845

The test result variable(s): APACHEII has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): APACHEII

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
-1,00	1,000	1,000
,50	1,000	,869
1,50	1,000	,822
2,50	1,000	,733
3,50	,935	,627
4,50	,935	,572
5,50	,871	,466
6,50	,839	,343
7,50	,774	,263
8,50	,742	,186
9,50	,677	,140
10,50	,581	,093
11,50	,484	,068
12,50	,419	,038
13,50	,387	,021
14,50	,355	,021
15,50	,323	,017
16,50	,258	,013
17,50	,194	,008
19,50	,097	,004
21,50	,097	,000
27,00	,032	,000
33,00	,000	,000

The test result variable(s): APACHEII has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

a The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

9. Anexo A

Escore de APACHE II

a) ESCORE FISIOLÓGICO AGUDO									
Variáveis fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura retal (C)	> 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
Pressão arterial média mmHg	>160	139-159	110-129		70-109		50-69		< 40
Frequência cardíaca bpm	> 180	140-179	110-139		70-109	55-69	40-54	< 39	
Frequência respiratória irpm (ventilados ou não)	> 50	35-49	25-34	12-24	10-11	6-9		< 5	
Oxigenação A-aDO ₂ a) FiO ₂ > 0,5 A-aDO ₂ b) FiO ₂ < 0,5 PaO ₂	>500	350-499	200-349		< 200 >70	61-70		55-60	< 55
pH Arterial	> 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25 - 7,32	7,15-7,24	< 7,15
Sódio sérico (meq/L)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potássio sérico (meq/L)	> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/dl) dobrar pontos se IRA	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	> 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Número de leucócitos (x1000)	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow para o coma Escore =	(15-escore atual)								
Total do escore fisiológico agudo									
Bicarbonato sérico (meq/L) (usar se não coletar gasometria)	> 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15

b) PONTOS PARA A IDADE					
Pontos	0	2	3	5	6
Idade (anos)	< 44	45-54	55-64	65-74	> 75

C) PONTOS PARA DOENÇA CRÔNICA
Se o paciente tem uma história de insuficiência grave de órgãos ou é imunocomprometido; assinale pontos como se segue:
a) Para pacientes não-cirúrgicos ou pós-operatórios de emergência: 5 pontos
b) Para pacientes de pós-operatórios eletivos: 2 pontos
Definições: a insuficiência de órgão ou o estado de imunodepressão deve ser evidente antes da admissão hospitalar e deve obedecer ao seguinte critério:
Fígado: Cirrose comprovada por biópsia, hipertensão portal documentada; episódios passados de hemorragia gastrointestinal atribuídos à hipertensão portal; episódios anteriores de insuficiência hepática, encefalopatia ou coma.
Cardiovascular: New York Association classe IV
Respiratória: Doença crônica restritiva, obstrutiva ou vascular resultando em grave restrição ao exercício, isto é, incapaz de subir escadas ou fazer serviços domésticos; hipóxia crônica documentada, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar grave (> 40 mmHg); dependência de prótese ventilatória.
Renal: Recebendo diálise cronicamente.
Imunocomprometido: Paciente tem recebido terapia que suprime a resistência à infecção, isto é, imunossupressores, quimioterapia, radioterapia, corticóides cronicamente ou recente em altas doses; doença que é suficientemente avançada para suprimir a resistência à infecção, isto é, leucemia, linfoma, AIDS.

ESCORE APACHE II = A + B + C

CÁLCULO DO RISCO DE ÓBITO

$$\text{Logit} = -3.517 + (\text{Score Apache II}) * 0.146$$

$$\text{Mortalité prédicté} = e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$$