

Avanços no Manuseio da Pancreatite Aguda*

Acute Pancreatitis: An Update

José Roberto Carvalho Diener¹, Cilmar Mello da Rosa², Sérgio Lins³.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Severe acute pancreatitis is still a challenging clinical problem. This review aims to assess recent advances in pathogenesis, diagnosis, staging and management of acute pancreatitis.

CONTENTS: Introduction, pathophysiology, classification, clinical presentation, diagnosis, severity assessment, resuscitation, infection prevention, nutritional support and surgical treatment.

CONCLUSIONS: Acute pancreatitis is an inflammatory disease with variable involvement of peri-pancreatic tissues and remote organ systems. Gallstone and alcohol abuse is main causes. Most patients present a self-limiting disease with minimum organ dysfunction. Some patients develop severe disease with an early inflammatory systemic syndrome and a late septic phase. Degree of pancreatic necrosis and secondary infection of necrotic tissue is determinant factors for morbidity and mortality. Advances in knowledge of disease, new diagnostic and therapeutic tools and evidence-based guidelines have altered the approach of acute pancreatitis. Early severity assessment, management of patients with severe disease in intensive care units, early enteral nutrition supports and prophylactic antibiotics are main aspects of treatment. Infected pancreatic necrosis should be managed by surgical debridement. In gallstone pancreatitis, cholecystectomy should be indicated after the inflammatory process has subsided.

Key Words: Acute necrotizing pancreatitis, Critical Care, Nutritional Support, Pancreas, Sepsis

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória causada pela digestão do parênquima pancreático por suas próprias enzimas, com envolvimento variável de tecidos peri-pancreáticos e de sistemas orgânicos distantes¹. A incidência da pancreatite aguda (PA) varia de 5,4 a 79,8 por 100.000 habitantes, dependendo da região e da população estudada². A litíase biliar e a ingestão de álcool são as principais causas^{3,4}.

Cerca de 80% dos pacientes apresentam uma forma benigna e auto-limitada da doença, que se resolve em poucos dias com recuperação total. Os demais desenvolvem a forma grave (PAG) associada a falências orgânicas múltiplas⁵.

Esta revisão tem como objetivo abordar as mudanças ocorridas no manuseio da pancreatite aguda na última década, com ênfase aos casos graves internados em terapia intensiva.

FISIOPATOLOGIA

A ativação precoce da tripsina desencadeia uma cascata de ativação intracelular de mais tripsina, elastase, lipase, quimotripsina e fosfolipase A2⁶. Esta liberação enzimática promove auto-digestão glandular, inflamação, aumento da permeabilidade capilar, extravasamento líquido para terceiro espaço e coagulação intravascular⁷. A elastase pancreática pode causar dano celular direto e também injúria em órgãos distantes via indução de citocinas inflamatórias⁸. Na forma leve ocorre edema intersticial e infiltrado inflamatório e na grave necrose pancreática e peri-pancreática⁵.

Iniciado o processo, a extensão, a gravidade e as complica-

ções são condicionadas pela produção pancreática e sistêmica de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, complemento, bradicina, óxido nítrico e fator ativador de plaquetas pelas células acinares, células endoteliais, neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Nos casos graves a inflamação se dissemina e desencadeia uma síndrome inflamatória sistêmica⁹.

CLASSIFICAÇÃO

O Simpósio de Atlanta definiu a pancreatite aguda como um processo inflamatório agudo e estabeleceu uma classificação clínica (Tabela 1) para proporcionar orientação prática e

Tabela 1 – Classificação e Definição de Termos conforme o Simpósio de Atlanta 1992¹

Termos	Definição
Pancreatite aguda	Inflamação aguda do pâncreas
Pancreatite aguda leve	Mínima disfunção orgânica
Pancreatite aguda grave	Presença de um dos seguintes: Complicações locais (necrose pancreática, pseudocisto, abscesso pancreático) Disfunção orgânica ≥ 3 critérios de Ranson ≥ 8 pontos APACHE II
Necrose pancreática	Tecido pancreático não viável
Abscesso pancreático	Coleção de pus próximo ao pâncreas
Coleção líquida aguda peri-pancreática	Coleção líquida aguda sem parede definida
Pseudocisto agudo	Coleção líquida com secreção pancreática

1. Mestre em Medicina pela UFSC. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB. Coordenador da Equipe de Terapia Nutricional do Hospital Universitário da UFSC. Intensivista do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade de Florianópolis, SC.

2. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB. Intensivista do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade de Florianópolis. Médico da Equipe de Terapia Nutricional do Hospital de Caridade de Florianópolis, SC.

3. Responsável pelo Setor de Radiologia do Aparelho Digestivo da Clínica Imagem de Florianópolis, SC.

* Recebido do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Caridade de Florianópolis, SC

Apresentado em 22 de outubro de 2004 - Aceito para publicação em 23 de novembro de 2004

Endereço para correspondência: José Roberto Carvalho Diener - Av. Mauro Ramos 1410 Centro - 88020-302 Florianópolis, SC - Fone: 48-221-7521 - Fax: 48-221-7589 - E-mail: jrdiener@yadata.net

uniformizar a terminologia. A PA leve apresenta disfunção orgânica ausente ou mínima e a PAG é acompanhada de um ou mais fatores: complicações locais, disfunções orgânicas, presença de ≥ 3 critérios de Ranson ou um escore APACHE II ≥ 8 . A disfunção orgânica é caracterizada pela presença de insuficiência respiratória ($PO_2 < 60$ mmHg), insuficiência cardiovascular (pressão arterial sistólica < 90 mmHg), insuficiência renal (creatinina sérica > 2 mg/dl pós-hidratação) e hemorragia gastrointestinal (perda de sangue > 500 ml)¹.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO

A pancreatite aguda se manifesta de maneira súbita, com dor abdominal epigástrica, irradiada para as costas, acompanhada de náuseas e vômitos. A dor chega ao máximo em 20 a 30 minutos e persiste por várias horas. Febre e taquicardia são sinais comuns³.

Cerca de dois terços dos pacientes apresentam evolução benigna e disfunções orgânicas mínimas ou ausentes e se recuperam em poucos dias. Os outros 20% a 30% evoluem de forma grave com hipotensão arterial, choque, disfunção renal, pulmonar, íleo prolongado e sepse. A mortalidade varia desde nenhuma nas formas leves, 10% na necrose estéril, chegando a 30% na necrose infectada.

As formas graves evoluem em duas fases: a fase precoce, primeiros 14 dias, caracteriza-se pela síndrome da resposta inflamatória sistêmica. As disfunções orgânicas e a febre são causadas pelos mediadores inflamatórios e não por infecção. Um terço dos óbitos ocorre nesta fase. Na segunda fase as complicações e a mortalidade estão relacionadas à infecção da necrose pancreática e peri-pancreática⁵.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é suspeitado pelo quadro clínico, e confirmado pela elevação dos níveis séricos das enzimas pancreáticas. A amilase aumenta dentro de 2 a 12 horas do início dos sintomas e permanece elevada durante 3 a 5 dias. A lipase eleva-se em 4 a 8 horas, atinge o pico em 24 horas e se normaliza em 8 a 14 dias. A especificidade da amilase aumenta quando se utiliza o limite de 3 vezes o valor normal^{3,10}.

Um teste rápido com fita, que detecta a presença do tripsinogênio-2 na urina, tem elevado valor preditivo negativo e aguarda novos estudos para confirmar a sua utilidade prática¹¹.

RADIOLOGIA

A radiografia simples de tórax e abdômen é importante para excluir outras causas de abdômen agudo. A ultra-sonografia do abdômen é pouco útil para detectar alterações pancreáticas, mas é empregada na investigação inicial de todos os pacientes para avaliar cálculos ou dilatação de vias biliares^{2,12,13}.

A tomografia computadorizada com contraste é o método de escolha para detectar alterações inflamatórias e necrose e identificar coleções peri-pancreáticas. Após 72 a 96 horas de início da doença tem sensibilidade próxima a 100%. Indica-se nos casos preditos como graves ou naqueles que venham a evoluir de maneira desfavorável. Nas formas leves a tomografia não é necessária.^{14,15}

A ressonância magnética é comparável à tomografia computadorizada para diagnóstico e avaliação de gravidade, podendo ser utilizada em pacientes com disfunção renal ou alergia ao contraste iodado¹⁶.

AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE E PROGNÓSTICO

A diferenciação precoce dos episódios de PA em formas leves e graves é importante para o seu manuseio, utilização racional dos recursos e predição de evolução e prognóstico. A avaliação clínica inicial mostrou-se pouco acurada, detectando menos de metade dos casos graves. Com períodos de observação mais prolongados, a avaliação clínica torna-se equivalente aos escores de Ranson e APACHE II¹⁷.

O escore de Ranson, específico para PA, tem boa acurácia, mas exige 48 horas de observação para completar a avaliação. O sistema APACHE II, amplamente utilizado em terapia intensiva, mostrou-se equivalente aos critérios de Ranson e outros escores calculados após 48 horas. Atualmente recomenda-se o APACHE II por ser calculado nas primeiras 24 horas e poder ser repetido diariamente para acompanhar a evolução clínica do paciente^{1,13}.

A obesidade, IMC ≥ 30 kg/m², é considerada indicador independente de gravidade¹⁸. Derrame pleural esquerdo ou bilateral na radiografia de tórax inicial também indica gravidade¹⁹. Hematócrito na admissão $\geq 44\%$ associa-se com risco aumentado de falência orgânica e necrose²⁰.

A proteína C reativa acima de 150 ml/l, medida após 48 horas do início dos sintomas, indica presença de necrose pancreática e está associada a evolução grave. Porém não existe correlação entre níveis elevados e existência de necrose infectada^{2,21}. A procalcitonina vem sendo proposta como indicador de gravidade e apresenta alta sensibilidade e especificidade para detectar necrose infectada^{21,22}.

Indicadores e mediadores de atividade inflamatória e lesão, como interleucinas 6 e 8, receptor solúvel do fator de necrose tumoral, peptídeo de ativação do tripsinogênio e outros, são úteis na detecção de gravidade, mas ainda não estão disponíveis para uso clínico²³⁻²⁵.

O índice de gravidade tomográfica de Balthazar (Tabela 2) combina os achados inflamatórios com a extensão da

Estágio	Escore	
A) Pâncreas normal	0	
B) Aumento focal ou difuso	1	
C) Mesmo que B mais inflamação peri-pancreática	2	
D) Mesmo que B e C mais coleção líquida única	3	
E) Mesmo que B e C mais duas ou mais coleções líquidas e/ou gás peri-pancreático	4	
Necrose (%)		
Nenhuma	0	
< 33	2	
33 a 50	4	
> 50	6	
Índice total (alterações inflamatórias mais necrose)	0 - 10	
Escore	Morbidade (%)	Mortalidade (%)
0-3	8	3
4-6	35	6
7-10	92	17

necrose e tem bom valor preditivo. Quanto maior o índice maior a morbidade e mortalidade^{14,26}.

TRATAMENTO

Embora a maioria das complicações e a mortalidade ocorram quase só na pancreatite aguda grave, é prudente tratar de forma agressiva todos os pacientes até completada a estratificação da gravidade.

REANIMAÇÃO

Os pacientes com estado geral mantido e escore APACHE II < 8 podem ser encaminhados para o quarto, após as medidas iniciais. Os casos graves, isto é, APACHE II ≥ 8, presença de disfunções orgânicas ou outros sinais de gravidade, devem ser cuidados em unidades de terapia intensiva¹⁸. A monitorização estrita das funções respiratória, cardiovascular e renal e a adoção precoce de medidas de suporte, são fundamentais para reduzir as complicações e a mortalidade²⁷.

A reposição volêmica deve ser instituída em todos os pacientes pois, admite-se que a restauração precoce do volume circulante e da perfusão esplâncnica reduza o risco de extensão de necrose e de complicações¹³. A meta é a normalização hemodinâmica, com pressão arterial sistólica > 90 mmHg, e débito urinário adequados. Recomenda-se administração rápida de solução fisiológica ou Ringer com lactato, 1 a 2 litros por hora inicialmente^{2,9}.

Caso não ocorra estabilização hemodinâmica após algumas horas, está indicada cateterização vesical e acesso venoso profundo para o controle da diurese e da pressão venosa central. A necessidade de volume pode chegar a 6 a 10 litros no primeiro dia e, persistindo instabilidade hemodinâmica com necessidade de drogas vasoativas, ou na presença de doença cardiopulmonar, é recomendável monitoração invasiva com cateter de Swan-Ganz²⁸.

Na maioria dos pacientes o controle efetivo da dor só é obtido com analgésicos opióides¹².

O jejum nas primeiras 48 horas é importante para o repouso glandular, reduzir a secreção pancreática e diminuir a intensidade da dor. A sondagem nasogástrica não reduz a dor nem a permanência hospitalar e só está indicada na presença de íleo ou vômitos frequentes²⁷.

A administração de agentes anti-secretores, anti-proteases e antagonistas de citocinas não modifica a evolução da PAG^{29,30}.

PREVENÇÃO DA INFECÇÃO

A infecção do tecido necrótico pancreático e peri-pancreático, com microorganismos predominantemente de origem entérica, está relacionada à extensão da necrose e ocorre em 40% a 70% dos pacientes com PAG, geralmente após a segunda semana de evolução⁵. A prevenção da infecção é um dos principais objetivos do tratamento pois a sepse é a principal causa de mortalidade e morbidade neste grupo^{31,32}.

Estudos aleatórios e metanálises^{33,34} demonstraram efeito favorável na redução da taxa de infecção e mortalidade com o uso profilático de antibióticos de largo espectro e com boa penetração no tecido pancreático. Baseado nestes estudos as diretrizes existentes recomendam o uso precoce de imipenem,

meropenem ou ciprofloxacina e metronidazol por sete a 14 dias nos casos definidos como graves^{35,36}. Mesmo com o uso profilático de antibióticos a infecção ocorre em até um terço dos pacientes e continua a ser o principal fator de risco para o desenvolvimento de sepse e falências orgânicas³⁷.

Embora baseada nas evidências disponíveis, a utilização profilática de antibióticos ainda é assunto controverso. Discute-se o aumento de infecção por microorganismos gram-positivos e por fungos, a heterogeneidade das populações estudadas e a robustez das metanálises³⁸⁻⁴⁰. Dois estudos multicêntricos recentes, um comparando o uso de ciprofloxacina e metronidazol com placebo e outro comparando o uso profilático e terapêutico de meropenem, não encontraram diferenças nas taxas de infecção e mortalidade entre os grupos^{41,42}. Estes resultados devem provocar uma reavaliação das recomendações atuais.

A administração de microorganismos probióticos e fibras associados à nutrição enteral precoce, pode representar uma abordagem alternativa e inovadora para prevenir a infecção pancreática⁴³. Um primeiro estudo aleatório, realizado em pacientes com pancreatite grave, observou taxa de infecção de 4,5% no grupo que recebeu lactobacilos vivos e de 30% no grupo que recebeu lactobacilos inativados⁴⁴. Um estudo multicêntrico em andamento está avaliando o efeito profilático de uma combinação probiótica em 200 pacientes com PAG⁴⁵.

TERAPIA NUTRICIONAL

Na pancreatite leve nenhuma forma de terapia nutricional é necessária. A doença costuma ser auto-limitada e a maioria dos pacientes retoma a alimentação oral após alguns dias de jejum e hidratação por via venosa convencional. A alimentação, líquida e sem gorduras inicialmente, é reiniciada após o controle da dor⁴⁶.

Na PAG o suporte nutricional é considerado parte essencial do tratamento. Os pacientes evoluem com hipermetabolismo e catabolismo acentuado e permanecem sob risco nutricional, sem condições de retomar a alimentação oral, por muitos dias ou mesmo semanas⁴⁷.

Até recentemente a nutrição parenteral associada ao repouso intestinal era a única conduta preconizada para nutrir os pacientes, evitar a estimulação pancreática e permitir a recuperação glandular⁴⁸. Nos últimos anos, estudos controlados comparando a nutrição parenteral com a nutrição enteral demonstraram que, na maioria dos pacientes, a nutrição por via jejunal é segura, não exacerba a doença, se associa com taxas menores de complicações infecciosas e metabólicas e tem menor custo⁴⁹⁻⁵¹. Um estudo controlado concluiu que mesmo a infusão gástrica de dieta oligomérica pode ser segura⁵². Supõe-se, embora não tenha sido comprovado ainda, que a nutrição enteral precoce possa manter a integridade da mucosa intestinal, atenuar a resposta inflamatória sistêmica e reduzir as complicações infecciosas^{53,54}.

Atualmente a administração enteral precoce, distal ao ângulo de Treitz, de dieta oligomérica, é a modalidade de suporte nutricional preferencialmente utilizada. Os principais obstáculos à nutrição enteral são o posicionamento e a manutenção do acesso enteral e a sub-administração do volume prescrito⁴⁶.

A nutrição parenteral continua sendo necessária em alguns pacientes quando há contra-indicação ou intolerância à nutrição enteral^{46,55}. O momento ideal para iniciar a nutrição parenteral ainda é assunto controverso, mas parece prudente aguardar até o 5º dia de evolução para evitar exacerbação do processo inflamatório⁵⁶. A adição de glutamina à nutrição parenteral se mostrou capaz de abreviar significativamente a duração da terapia nutricional parenteral⁵⁷.

Independentemente da modalidade de terapia nutricional a glicemia deve ser mantida rigorosamente dentro da normalidade, se necessário com administração venosa contínua de insulina, para prevenir as complicações associadas à hiperglicemia⁵⁸.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Na PAG o objetivo do tratamento cirúrgico é a remoção do tecido necrótico pancreático e peri-pancreáticos infectados³⁵. Atualmente existe consenso que a cirurgia deve ser postergada enquanto o paciente responder adequadamente ao tratamento clínico intensivo, sem sinais de sepse ou deterioração do quadro clínico. Após a primeira semana de evolução a punção com agulha fina, guiada por tomografia computadorizada ou ultra-som, é o método recomendado para avaliar a existência de infecção, quando há sinais de sepse ou piora clínica progressiva^{15,28}. Comprovada a infecção está indicado tratamento cirúrgico.

O melhor momento para a abordagem cirúrgica é após a terceira ou quarta semana de evolução, quando a necrose já está delimitada. Nesta fase há menor risco de sangramento e mortalidade³⁷.

As técnicas cirúrgicas atuais priorizam a preservação de tecido viável, com desbridamento ou necrosectomia, diminuição do sangramento e otimização da remoção pós-operatória de exsudatos e debris retroperitoneais. As três principais abordagens: necrosectomia com lavagem fechada contínua do retroperitônio, necrosectomia com relaparotomias programadas e necrosectomia com o abdômen mantido aberto para desbridamentos posteriores, apresentam resultados comparáveis^{21,35}. Os pacientes com risco cirúrgico muito elevado ou portadores de infecções bem delimitadas tem sido submetidos à necrosectomias ou drenagens por acesso mínimo percutâneo ou endoscópico, em centros de referência, com resultados encorajadores^{30,59}.

Na necrose estéril o tratamento cirúrgico só está indicado quando há falência orgânica progressiva, apesar do tratamento intensivo por três a quatro semanas^{35,37}.

Alguns pacientes com PAG desenvolvem síndrome compartimental abdominal. Nesta condição indica-se laparotomia descompressiva de urgência e fechamento temporário do abdômen com bolsa plástica, independente da presença de infecção e da fase clínica. A monitorização periódica da pressão intra-abdominal permite diagnosticar precocemente esta complicação⁶⁰.

Na pancreatite de origem biliar, icterícia obstrutiva, cálculos nas vias biliares ou colangite são indicações para papilotomia endoscópica durante a fase inicial da doença^{13,17}.

Pacientes com pancreatite biliar devem ser submetidos à colecistectomia, pois a taxa de recorrência é elevada, variando de 29% a 63% dos casos. A abordagem laparoscópica pode ser efetuada com segurança logo após a resolução

do episódio de pancreatite com taxas de sucesso entre 80% e 100%. Na pancreatite leve a colecistectomia pode ser realizada assim que o paciente se recuperar do quadro agudo, preferencialmente durante a mesma internação. Na PAG a colecistectomia deve ser postergada até a resolução do processo inflamatório e a completa recuperação clínica do paciente, naqueles sem condições para colecistectomia, a papilotomia endoscópica é uma alternativa aceitável para reduzir o risco de novos surtos³⁵.

CONCLUSÃO

O manuseio da pancreatite aguda evoluiu bastante nos últimos anos. Os avanços no conhecimento da fisiopatologia e história natural, a incorporação de novos recursos diagnósticos e terapêuticos e recomendações baseadas em evidências modificaram substancialmente a conduta clínica. A presença de necrose pancreática extensa e a sua infecção são consideradas os principais determinantes de morbidade, mortalidade e prognóstico.

A estratificação precoce da gravidade, a reposição volêmica adequada, o tratamento intensivo das falências orgânicas, a nutrição enteral e a profilaxia da infecção da necrose pancreática são os principais pontos na abordagem inicial. A antibioticoterapia profilática, embora recomendada pelas diretrizes existentes, ainda é assunto controverso.

O tratamento cirúrgico passou a ser indicado na fase tardia e somente quando há evidência de infecção. Na colangite ou obstrução biliar a papilotomia endoscópica tem indicação reconhecida. A colecistectomia, nos pacientes com pancreatite biliar, deve ser realizada em momento oportuno.

Abreviações

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

IMC: índice de massa corporal

PA: pancreatite aguda

PAG: pancreatite aguda grave

pO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A pancreatite aguda grave continua a ser um problema clínico complexo. Esta revisão aborda os avanços ocorridos no conhecimento da fisiopatologia, diagnóstico, estadiamento clínico e manuseio desta doença nos últimos anos.

CONTEÚDO: Introdução, fisiopatologia, classificação, apresentação clínica e diagnóstico, avaliação de gravidade e prognóstico, reanimação, prevenção da infecção, terapia nutricional e tratamento cirúrgico.

CONCLUSÕES: A pancreatite aguda é um processo inflamatório do pâncreas com envolvimento variável de tecidos vizinhos e sistemas orgânicos distantes. Litíase biliar e ingestão de álcool são as principais causas relacionadas. A maioria dos pacientes apresenta doença benigna, auto-limitada. Cerca de 1/3 dos casos desenvolve doença grave que costuma evoluir com uma fase inflamatória inicial e uma fase séptica tardia. A extensão da necrose pancreática e a infecção posterior do tecido necrótico são os principais determinantes de

morbidade e mortalidade. O manuseio da pancreatite aguda se modificou bastante com os avanços no conhecimento da fisiopatologia e história natural da doença, incorporação de novos recursos diagnósticos e terapêuticos e recomendações baseadas em evidências. A estratificação precoce de gravidade, a prevenção e o tratamento intensivo das falências orgânicas, a nutrição enteral precoce e a antibioticoterapia profilática são pontos importantes no manuseio das formas graves. O tratamento cirúrgico só está indicado quando há evidência de infecção. Para evitar recorrência, na pancreatite de origem biliar, está indicada colecistectomia em momento oportuno.

Unitermos: Pâncreas, Pancreatite aguda, Suporte nutricional, Sepsis, Terapia intensiva

REFERÊNCIAS

- Bradley EL 3rd - A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg*, 1993;128:586-590.
- Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C et al - Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002;17:(Suppl):S15-S39.
- Lankisch PC, Banks PA - *Pancreatitis*. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- Gullo L, Migliori M, Olah A et al - Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*, 2002;24:223-227.
- Beger HG, Rau B, Mayer J et al - Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg*, 1997;21:130-135.
- Whitcomb DC - Acute pancreatitis: molecular biology update. *J Gastrointest Surg*, 2003;7:940-942.
- Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B - Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001;8:187-194.
- Zyromski N, Murr MM - Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery*, 2003;133:235-237.
- Windsor JA, Hammodat H - Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg*, 2000;24:664-672.
- Smotkin J, Tenner S - Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2002;34:459-462.
- Kemppainen EA, Hedstrom JI, Puolakkainen PA et al - Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1997;336:1788-1793.
- Banks PA - Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1997;92:377-386.
- Dervenis C, Johnson CD, Bassi C et al - Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis: Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol*, 1999;25:195-210.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ et al - Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 1990;174:331-336.
- Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E - Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*, 1994;193:297-306.
- Piironen A, Kivisaari R, Kempainen E et al - Detection of severe acute pancreatitis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2000;10:354-361.
- United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *British Society of Gastroenterology. Gut*, 1998;42:(Suppl2):S1-S13.
- Triester SL, Kowdley KV - Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2002;34:167-176.
- Heller SJ, Noordhoek E, Tenner SM et al - Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*, 1997;15:222-225.
- Brown A, Orav J, Banks PA - Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 2000;20:367-372.
- Beger HG, Isenmann R - Acute pancreatitis: who needs an operation? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002;9:436-442.
- Rau B, Steinbach G, Baumgart K et al - The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med*, 2000;26:S159-S164.
- Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al - Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet*, 2000;355:1955-1960.
- Borgstrom A, Appellos S, Muller CA et al - Role of activation peptides from pancreatic proenzymes in the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Surgery*, 2002;131:125-128.
- Pooran N, Indaram A, Singh P et al - Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2003;37:263-266.
- Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y et al - Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*, 2000;179:352-355.
- Steinberg W, Tenner S - Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1994;330:1198-1210.
- Tenner S, Banks PA - Acute pancreatitis: nonsurgical management. *World J Surg*, 1997;21:143-148.
- Wyncoll DL - The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med*, 1999;25:146-156.
- McKay CJ - Recent developments in the management of acute pancreatitis. *Dig Surg*, 2002;19:129-134.
- Luiten EJ, Hop WC, Endtz HP et al - Prognostic importance of gram-negative intestinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. Results of a controlled trial of selective decontamination. *Intensive Care Med*, 1998;24:438-445.
- Buchler MW, Gloor B, Muller CA et al - Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*, 2000;232:619-626.
- Golub R, Siddiqi F, Pohl D - Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg*, 1998;2:496-503.
- Sharma VK, Howden CW - Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*, 2001;22:28-31.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C et al - IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatol*, 2002;2:565-573.
- Villatoro E, Larvin M, Bassi C - Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane Library*, 2004;3.
- Hartwig W, Werner J, Muller CA et al - Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002;9:429-435.
- Slavin J, Neoptolemos JP - Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis - what are the facts? *Langenbeck's Arch Surg*, 2001;386:155-159.
- O'Reilly DA, Kingsnorth AN - Management of acute pancreatitis. *BMJ*, 2004;328:968-969.
- Brown A - Prophylactic antibiotic use in severe acute pancreatitis: hemlock, help, or hype? *Gastroenterology*, 2004;126:1195-1198.
- Spicak J, Hejtmanova S, Cech P et al - Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: randomized multicenter prospective trial with meropenem. *Pancreatol*, 2003;3:209-269.
- Isenmann R, Runzi M, Kron M et al - Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*, 2004;126:997-1004.
- Bengmark S, Jeppsson B - Gastrointestinal surface protection and mucosa reconditioning. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1995;19:410-415.
- Olah A, Belagyi T, Issekutz A et al - Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2002;89:1103-1107.
- Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E et al - Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind placebo-controlled randomised multicenter trial. *BMC Surgery*, 2004;4:12.
- Meier R, Beglinger C, Luyer P et al - ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr*, 2002;21:173-183.
- Abou-Assi S, O'Keefe SJ - Nutrition in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2001;32:203-209.
- Pisters PW, Ranson JH - Nutritional support for acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1992;175:275-284.
- Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N et al - Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg*, 1997;84:1665-1669.
- Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ - Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol*, 2002;97:2255-2262.
- Marik PE, Zaloga GP - Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*, 2004;328:1407-1410.
- Eatock FC, Chong PS, Menezes N et al - Nasogastric feeding is a safe and practical alternative in severe acute pancreatitis. A randomised controlled trial. *Pancreatol*, 2001;1:129-199.
- Imrie CW, Carter CR, McKay CJ - Enteral and parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2002;16:391-397.
- Ammori BJ - Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas*, 2003;26:122-129.
- Schneider H, Boyle N, McCluckie A et al - Acute severe pancreatitis and multiple organ failure: total parenteral nutrition is still required in a proportion of patients. *Br J Surg*, 2000;87:362-373.
- McClave SA, Dryden GW, Lukan JK - Nutritional Therapy in Acute Pancreatitis. em: Martindale RG, Schwaiblmair SD - Nutritional Considerations in The Intensive Care Unit: Science, Rationale and Practice. Edited by Shikora SA, Iowa: Kendall/Hunt, 2002;269-277.
- Ockenga J, Borchert K, Rifai K et al - Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr*, 2002;21:409-416.
- Krinsley JS - Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*, 2004;79:992-1000.
- Pamoukian VN, Gagner M - Laparoscopic necrosectomy for acute necrotizing pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001;8:221-223.
- van Der Kolk MB, Ramsay G - Management of acute pancreatitis in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*, 2000;6:271-275.