

GABRIEL BARROS FURTADO LEÃO BORGES

GEOVANA AMARAL HUBER

PAULA ESCALFONI MORAES

BIBLIOTECA - EMESCAM

**A HIDRATAÇÃO NA PANCREATITE AGUDA: COMO USAR?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Livia Zardo Trindade

Coorientador: Prof. Dr. Fabiano Quarto Martins

VITÓRIA

2015

GABRIEL BARROS FURTADO LEÃO BORGES

GEOVANA AMARAL HUBER

PAULA ESCALFONI MORAES

### A HIDRATAÇÃO NA PANCREATITE AGUDA: COMO USAR?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 10 de setembro de 2015.

BANCA EXAMINADORA



Prof<sup>ª</sup>. Dra. Livia Zardo Trindade

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Orientadora



Prof. Dr. Fabiano Quarto Martins

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Sub-orientador



Prof. Dr. Claudio Medina da Fonseca

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por iluminar e abençoar nossa caminhada.

À nossa família, pelo amor incondicional e incentivo nas horas mais difíceis.

Aos nossos amigos, que acompanharam nossa jornada e nos estimularam a continuar.

A professora Lívia, pela orientação, apoio, confiança e pelo modelo de excelente médica.

À professora Graça, sempre solícita e atenciosa.

À todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão desse trabalho.

Por fim, agradecemos aos pacientes que, com humildade e respeito, nos ensinaram muito mais do que qualquer livro.

Até mais, e obrigado pelos peixes!

Douglas Adams

## RESUMO

A pancreatite aguda permanece um desafio clínico, apesar da representativa evolução no conhecimento acerca de sua complexa fisiopatogenia. Sabe-se que a injúria local deflagra cascatas inflamatórias que culminam em depleção hídrica e hipoperfusão de repercussão sistêmica, tendo como terapia indispensável a hidratação venosa. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo determinar quanto e quando realizar a hidratação venosa e qual melhor fluido a ser utilizado, a partir de uma revisão descritiva de 21 estudos originais e revisões, além de abordar assuntos como fisiopatogenia, epidemiologia e classificação expostos nos demais artigos avaliados. O ringer lactato é o fluido de melhor escolha na terapêutica, bem como seu início precoce. Quanto à quantidade, há uma tendência à hidratação venosa cautelosa e individualizada, porém uma quantidade específica de volume não pode ser recomendada. Não há um consenso que determine com precisão estas três variantes, fazendo-se necessária a condução de novos estudos originais, com número de pacientes expressivo, para determinar a melhor abordagem da pancreatite aguda.

Palavras-chave: Pancreatite. Hidratação. Terapêutica.

## ABSTRACT

Acute pancreatitis remains a clinical challenge, despite the great increase of knowledge related to its complex pathogenesis. It is known that local injury deflagrates inflammatory cascades that leads to hydric depletion and hypoperfusion with systemic repercussion, making the fluid therapy an essential step in the treatment. Therefore, the goal of this paper is to determine the amount and best time to initiate the fluid therapy as well as with which fluid should it be done based on the descriptive review of 21 original papers and reviews, besides addressing issues like pathogenesis, epidemiology and classification exhibited in other assessed studies. Ringer lactate solution is the best fluid therapy as well as its early initiation. There's a tendency to consider cautious and individualized fluid therapy, however it's not certain the exact amount of fluid it should be used. There ain't no consensus that accurately determines these three variants being necessary the conduction of further original studies with expressive amount of patients to determine the best approach in acute pancreatitis.

Keywords: Pancreatitis. Fluid Therapy. Therapeutics



## LISTA DE ABREVIATURAS

mL	Mililitro
P.ex	Por exemplo
mL/h	Mililitro por hora
mL/Kg	Mililitro por kilograma
mL/Kg/h	Mililitro por kilograma por hora
mmHg	Milímetro de Mercúrio
g/dL	Gramma por decilitro

## LISTA DE SIGLAS

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health
BISAP	Bedside index of severity in acute pancreatitis
BUN	Blood Urea Nitrogen
CTSI	CT severity index
DMO	Disfunção de Múltiplos Orgãos
HAPS	Harmless acute pancreatitis score
HES	Hidroxietil Amido
IV	Intravenoso
PA	Pancreatite aguda
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TC	Tomografia computadorizada
UTI	Unidade de terapia intensiva



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
1.1 OBJETIVO .....	13
1.2 JUSTIFICATIVA .....	13
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>14</b>
<b>3 PANCREATITE AGUDA .....</b>	<b>15</b>
3.1 EPIDEMIOLOGIA .....	15
3.2 FISIOPATOLOGIA .....	16
3.3 CLASSIFICAÇÃO .....	18
3.4 HIDRATAÇÃO VENOSA .....	21
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXO 2 .....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O pâncreas é uma glândula endócrina e exócrina com localização retroperitoneal. Sua porção exócrina produz entre 1500 a 3000 mL de líquido alcalino ( $\text{pH} > 8$ ) isosmótico por dia contendo diversas enzimas necessárias para o processo digestivo. Esta função é controlada por um equilíbrio de hormônios e impulsos nervosos que, intimamente conectados, organizam a secreção glandular. Através do estímulo da secretina, a qual estimula a secreção de suco pancreático rico em água e eletrólitos. A colecistocinina, por outro lado, induz a secreção pancreática rica em enzimas. O sistema nervoso parassimpático, através do nervo vago, controla a ativação glandular através da permissão pelas suas vias aferentes e eferentes, limitando o efeito hormonal sobre as células pancreáticas.<sup>1</sup>

A unidade produtora de enzimas pancreáticas é a célula acinar. Entre os seus produtos enzimáticos, pode-se ressaltar: ribonucleases, amilolíticas, lipolíticas e proteolíticas. Estes são secretados na forma de precursores inativos chamados zimogênios. Assim que chegam na luz intestinal, o tripsinogênio (uma enzima proteolítica) é transformado em tripsina pela enterocinase da luz duodenal e a tripsina ativa as demais enzimas proteolíticas. Dessa forma, existe um mecanismo de proteção contra a autodigestão do órgão. Este processo é evitado pelo armazenamento das proteases na forma precursora e pela síntese de inibidores da protease encontrados nas células acinares, nas secreções pancreáticas e nas frações alfa 1 e alfa 2 globulina do plasma como o inibidor da tripsina secretória pancreática e o inibidor da protease serina, kazal tipo 1. Além disso, as baixas concentrações de cálcio dentro do pâncreas reduzem a atividade da tripsina. A perda de qualquer um desses mecanismos protetores acarreta a ativação dos zimogênios, a autodigestão e a pancreatite aguda (PA).<sup>1</sup>

A inflamação pancreática pode ser classificada como aguda e crônica. As apresentações agudas podem variar desde uma forma intersticial ou edematosa, que é leve e autolimitada, até um quadro necrosante, que é grave com altas taxas de morbimortalidade.<sup>2</sup> Tal patologia pode apresentar-se com características clínicas típicas, como a dor súbita em barra no andar superior de abdome que, quando associadas a valores laboratoriais de lipase e amilase superiores 3 vezes do limite



de normalidade, sugerem seu diagnóstico. Exames de imagem como Ultrassonografia, Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Nuclear Magnética, podem ser solicitados e são capazes de auxiliar no diagnóstico, na determinação da etiologia e no manejo da terapêutica. A escolha da modalidade de imagem adequada na PA depende do tempo, da tecnologia disponível e da condição clínica do paciente.<sup>3</sup> A TC é uma excelente modalidade de escolha não invasiva. Entretanto, esta abordagem não deve ser realizada rotineiramente. Sua recomendação se faz, principalmente, nos casos de dúvida diagnóstica, como na ausência de valores esperados de amilase e lipase, PA grave e naqueles pacientes que não apresentam melhora em 48 - 72h de tratamento ou piora clínica aguda do quadro, quando a busca por complicações locais se torna primordial.<sup>3-5</sup>

A PA possui diversas etiologias, entre elas pode-se ressaltar as mais frequentes: cálculos biliares, ingestão de álcool, hipertrigliceridemia, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, traumatismo e pós-operatório, fármaco induzido, além de outras causas mais incomuns.<sup>6</sup>

O tratamento padrão de PA é focado no suporte geral: reposição de fluidos intravenosa (IV), controle da dor, correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e nutrição precoce.<sup>9</sup> Seu diagnóstico deve ser feito o mais rápido possível para reconhecer a gravidade da doença e triar pacientes apropriadamente para níveis mais elevados de cuidados.<sup>7</sup> Sabe-se que hidratação venosa é um passo importante para um melhor resultado em uma PA, apesar de evidências clínicas serem limitadas. Historicamente, recomendações para reposição têm sido baseadas na opinião de especialistas que orientam a “hidratação agressiva” e dependem da decisão clínica para monitorar as complicações do processo causado pela reposição volêmica.<sup>6</sup> A maioria dos estudos encorajam o alvo da reposição volêmica na correção da hipotensão, da hemoconcentração e na manutenção do débito urinário adequado. A meta da reposição fluídica é o de melhorar o prognóstico do paciente e prevenir, ou minimizar, o comprometimento da microcirculação pancreática e prevenir necrose tecidual.<sup>8</sup>

Neste trabalho, será abordado, de forma atual, uma das principais condutas na PA: a hidratação venosa. Atualizando o conhecimento médico quanto a necessidade de

realizar a reposição volêmica com o cristalóide mais adequado, no momento exato e na quantidade ideal para reduzir a morbimortalidade.

## 1.1 OBJETIVO

Avaliar a hidratação venosa nos pacientes com diagnóstico de pancreatite aguda, quanto a forma, a quantidade e ao tipo de fluido mais adequados no tratamento desses pacientes.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

BIBLIOTECA - EMESCAM

Nos últimos anos, diversos trabalhos foram publicados com novas informações quanto a hidratação venosa no tratamento da pancreatite aguda que contrariam o pensamento clássico sobre a abordagem desta patologia. Desta forma, se faz pertinente uma revisão bibliográfica avaliando os mais recentes estudos publicados.

## **2 METODOLOGIA**

Estudo descritivo, qualitativo, de revisão bibliográfica, sobre o uso da hidratação na pancreatite aguda discutindo o quando, quanto e qual fluido usar. Foram utilizados os bancos de dados MEDLINE (PUBMED) e SciELO. Utilizaram-se os descritores pancreatite, hidratação e terapêutica na biblioteca virtual de saúde.



### 3 PANCREATITE AGUDA

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de PA depende da região estudada. Em 2014, foram documentados 150 a 420 casos por milhão no Reino Unido e 330 a 430 casos por milhão nos Estados Unidos.<sup>6,9</sup> No Brasil, a incidência é de 15,9 casos por ano para cada 100.000 habitantes, segundo dados de 2006 do DATASUS e IBGE expostos em um estudo de 2008.<sup>10</sup>

A idade média de apresentação da patologia é de 53 anos, tendo uma distribuição aproximadamente igual nos dois gêneros. Contudo, a incidência mais importante é nas mulheres com menos de 35 anos. Um menor nível socioeconômico confere uma incidência dobrada da doença.<sup>1</sup>

A média de internação hospitalar associada a esta patologia é de 7 dias, sugerindo que a maioria dos casos é leve e vão evoluir satisfatoriamente com o tratamento. Vinte por cento dos casos, entretanto, irão desenvolver disfunção de múltiplos órgãos (DMO). Metade dos óbitos ocorrem nos primeiros 7 dias de admissão, devido a inflamação sistêmica – sendo a maioria deles nos primeiros 3 dias.<sup>2</sup> Aqueles que sobrevivem à primeira fase da doença têm o risco de desenvolver complicações tardias como infecção do tecido pancreático necrosado. A mortalidade varia entre 3%, para aqueles com pancreatite intersticial (edematosa), até 15 - 40%, para aqueles que desenvolvem a forma necrosante. Quanto maior a idade, maior a probabilidade de um desfecho desfavorável.<sup>9</sup>

Em 2013, foi descrito 230.000 internações devido PA nos Estados Unidos, com um custo de aproximadamente 3 bilhões de dólares.<sup>8</sup> Devido ao grande impacto econômico decorrente de internações, foram criados critérios para triagem de gravidade da PA. Desde a publicação dos Critérios de Ranson há 40 anos, determinar marcadores biológicos para serem incorporados à prática clínica tem sido um desafio. Apesar de suas limitações, o escore APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Enquiry II) permanece o mais utilizado para a avaliação e indicação do tratamento hospitalar de pacientes com PA.<sup>3</sup>



### 3.2 FISIOPATOLOGIA

A PA é caracterizada clinicamente por dor abdominal em andar superior, capaz de irradiar para região dorsal, contínua, de forte intensidade, associada, na maioria das vezes, a náusea, vômitos, febre ou diaforese.<sup>4,11</sup>

Os mecanismos envolvendo a fisiopatologia da PA e suas complicações são complexos e ainda não totalmente esclarecidos.<sup>6</sup> Sabe-se que, a princípio, trata-se de um processo inflamatório estéril, independente de sua etiologia. Por mais controverso que seja, a maioria dos pesquisadores acredita que uma ativação prematura de zimogênios dentro das células acinares é o fator crucial para início da injúria pancreática. Tal evento resulta na liberação de enzimas ativas, como a tripsina, que estimulam outras proteases levando a uma injúria acinar por autodigestão e inflamação local. Como consequência, mediadores pró-inflamatórios promovem uma injúria do endotélio da microcirculação, aumentando a permeabilidade capilar com depleção de volume, podendo evoluir para hipotensão e até mesmo choque. Além disto, há um estímulo à vasoconstricção arteriolar, com consequente hipoperfusão tecidual, evoluindo, em alguns casos, para um processo isquêmico que pode cursar com necrose pancreática.<sup>6,12-16</sup> Questiona-se ainda sobre a existência de uma hipersensibilidade acinar à colecistoquinina, que potencializaria a síntese e ativação de zimogênios.<sup>6</sup>

É possível dividir o processo de progressão da PA em três fases. A primeira fase é caracterizada por ativação enzimática e injúria celular mediada por cálcio, o que resulta em aumento da dor abdominal e outros sintomas iniciais. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) surge na segunda fase. Nesta fase, a ação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores anti-inflamatórios têm um papel determinante.<sup>6</sup> Tanto a SRIS quanto a disfunção orgânica podem desenvolver-se de forma precoce, na ausência de necrose ou infecção estabelecida. Quando a SRIS é persistente, maior o risco de disfunção orgânica,<sup>7</sup> pois a expressão dos fatores anti-inflamatórios lesa o endotélio da microcirculação e aumenta a permeabilidade capilar levando a um sequestro hídrico e consequente DMO por hipovolemia.<sup>12</sup> A extensão da necrose está correlacionada com o desenvolvimento de disfunção orgânica e de superinfecção.<sup>6</sup> A terceira fase compreende o desenvolvimento de complicações que

podem surgir subitamente durante o processo de resolução como a translocação bacteriana que, devido à hipoperfusão intestinal resultante da segunda fase,<sup>12</sup> pode levar a infecção pancreática secundária e necrose peri-pancreática.<sup>6,12</sup>

A importância da hipovolemia na PA mostra porque a hidratação venosa é um dos três principais passos na sua conduta inicial. Esta não apenas supre a hipovolemia, como modula a reação inflamatória e estabiliza a permeabilidade capilar,<sup>12</sup> informações que serão melhor discutidas na discussão deste estudo.

### 3.3 CLASSIFICAÇÃO E PROGNÓSTICO

Poucas doenças possuem tantos trabalhos escritos e escores propostos acerca da predição de gravidade e prognóstico como a PA.<sup>6</sup>

A Classificação de Atlanta, que foi revisada em 2012, divide a gravidade da PA em leve, quando na ausência de complicações locais ou sistêmicas, moderada, onde há uma complicação local ou sistêmica associada à falência orgânica que se resolve em 48h, ou grave, na qual a falência orgânica persiste por mais que 48h.<sup>7,16</sup> A grande maioria dos casos vai se apresentar com a forma leve desta doença.<sup>7,13,15</sup> Concomitantemente, uma gama de sistemas de escores é utilizada na prática clínica para predizer gravidade, como os clássicos critérios de Ranson, APACHE II, e Balthazar.

Critérios como o de Ranson, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) e APACHE II avaliam a injúria orgânica com base nos achados clínicos e laboratoriais, embora individualmente apresentem limitações. A pontuação do cálculo de Ranson não pode ser concluída antes de 48 horas após a admissão e APACHE II pode ser calculado somente após 24 horas.<sup>3</sup> Existe uma larga variação na capacidade de prever gravidade entre estes escores, devendo ser repetidos durante a internação, pois as suas modificações podem predizer o desfecho da doença.<sup>13</sup> Há 11 critérios de Ranson e 12 critérios APACHE II, cada qual pontuando em 1 (um) elevando a taxa de morbidade e mortalidade a cada pontuação. Uma pontuação de Ranson 3 ou mais e um escore APACHE II de 8 ou mais sugerem a presença de PA grave.<sup>3</sup> Contudo, o escore mais difundido e validado para predizer mortalidade permanece sendo o APACHE II.<sup>3,11</sup>

Entretanto, sabe-se que é no período das primeiras 12 a 24h que ocorre o pico de incidência do desenvolvimento de falências orgânicas, tornando a maior parte dos escores inapropriados para um prognóstico precoce. Com isto, recentemente, dois novos escores foram propostos: o BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) e o HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score), que predizem a gravidade da PA em 24h.<sup>16</sup>



O BISAP é um escore simples e de fácil aplicabilidade nas fases iniciais da PA. Leva em consideração 5 critérios: BUN (Blood Urea Nitrogen) >25mg/dL, idade acima de 65 anos, alteração do nível de consciência (Glasgow menor que 15), SRIS e derrame pleural. A presença de mais de dois desses critérios está associada a um risco 7 vezes maior de falência orgânica e 10 vezes maior de mortalidade.<sup>3,7,15,16</sup> O HAPS é utilizado em pacientes que possivelmente não desenvolverão pancreatite grave.<sup>16</sup>

Estudos mostram que o BISAP possui acurácia similar à do APACHE II e Ranson para prever mortalidade, necrose pancreática e gravidade, além de se tratar de um sistema mais simples para ser aplicado na prática clínica.<sup>3,15</sup>

Um guideline baseado em evidências expõe, em grau 2B, a SRIS como fator preditor de PA grave na admissão, a sua persistência em mais de 48h está associada à DMO e a taxas de 25% de mortalidade. Propõe ainda uma estratégia de prever um desfecho da PA na admissão, levando em consideração fatores de risco do paciente (p.ex.: idade, comorbidades, índice de massa corpórea), a estratificação de risco clínico (p.ex.: SRIS) e a monitorização da resposta à abordagem terapêutica inicial (p.ex.: BUN, SRIS, creatinina).<sup>2</sup>

Um grande estudo coorte retrospectivo, determinou a BUN como rotina laboratorial mais útil para determinar risco de morte, a partir de sua avaliação na admissão e durante o período das primeiras 24h. Sendo a acurácia prognóstica de sua avaliação seriada validada por outros 3 estudos.<sup>3</sup>

No que diz respeito ao uso de exames de imagem para prever gravidade, sabe-se que a PA não apresenta necrose na sua fase inicial, necessitando de 24 a 48h para o seu desenvolvimento, sendo ela um parâmetro importante na evolução desfavorável da PA.<sup>5</sup> Na década de 90, o escore de Balthazar foi construído tendo como parâmetro as alterações visualizadas na TC contrastada, almejando um aumento na acurácia prognóstica.<sup>17</sup> Dessa forma, um progresso importante foi alcançado na avaliação desses pacientes. Este escore divide a gravidade da PA em cinco grupos (classes A-E) tendo como variáveis as alterações tomográficas. O CTSI (CT severity index) foi associado ao escore de Balthazar para avaliar a extensão da necrose pancreática de 0 a 10. Foi observada excelente correlação entre necrose,

tempo de hospitalização, desenvolvimento de complicações e morte. Pacientes com uma CTSI  $\leq 3$  apresentaram a taxa de morbidade de 8%, e a taxa de mortalidade de 3%. Enquanto, em aqueles com CTSI  $\geq 7$  a taxa de morbidade foi de 92% com uma 17% taxa de mortalidade. Ao determinar a fase de gravidade do processo inflamatório, detectar a presença e extensão de necrose pancreática e identificar complicações locais, tal escore permite a diferenciação de PA leve (intersticial/edematoso) e PA grave (necrosante) assegurando uma abordagem mais precisa.<sup>3</sup>

Os escores APACHE II e Ranson possuem menor sensibilidade em prever complicações, mortalidade e tempo de duração da PA que o escore de Balthazar, fazendo deste uma ferramenta útil na avaliação de gravidade e desfecho da PA. Entretanto, deve-se pontuar que nem todos os pacientes terão necessidade de realizar um exame de imagem, como citado previamente, e quando utilizado para prever índice de mortalidade, as diferentes características individuais não devem ser ignoradas.<sup>17</sup> Ao observar o Quadro 1 (ANEXO 1) é possível identificar as principais causas de gravidade na PA.



### 3.4 HIDRATAÇÃO VENOSA

O início do tratamento de um paciente com PA começa na emergência. Durante a investigação, o diagnóstico deve ser confirmado, a estratificação de risco deve ser realizada, assim como o controle da dor e a reposição fluídica deve ser administrada. Antes de serem transferidos, pacientes com PA devem ser reavaliados e investigados quanto à resposta ao desafio volêmico inicial e disfunção orgânica.<sup>6</sup>

A reposição fluídica é considerada o ponto mais importante do tratamento da PA. Estudos apontam que manter a perfusão da microcirculação do pâncreas e do intestino é essencial para evitar a isquemia intestinal com subsequente translocação bacteriana e infecção pancreática secundária, como explanado no tópico de fisiopatologia. Entretanto, atualmente, tem-se encontrado questionamentos na literatura acerca de sua utilização, principalmente no que diz respeito à quantidade.<sup>15</sup>

Pacientes admitidos com PA leve que recebem hidratação venosa precoce evoluem com menores taxas de SRIS e falência de órgãos, hospitalizações mais curtas e menor tempo de admissão da unidade de terapia intensiva (UTI) quando comparados a pacientes que não receberam volume agressivamente. Entretanto, esse efeito foi observado apenas nos pacientes com PA intersticial, nos quadros graves tal benefício não foi confirmado.<sup>18</sup>

Outro estudo, demonstrou maior mortalidade em um grupo de 28 pacientes que recebeu reposição não agressiva quando comparado a um segundo grupo de 17 pacientes submetidos à reposição volêmica agressiva (17,9% vs 0%,  $P < 0.04$ ). Apontando ainda que aqueles no grupo de reposição não agressiva também tenderam à maior taxa de DMO (42,9% vs 35,3%,  $P = 0.3$ ).<sup>19</sup>

Uma revisão sistemática demonstrou que o volume sequestrado nas primeiras 48 horas é variável, dependendo da idade, etiologia alcoólica, alterações de hematócrito e glicose, e da resposta inflamatória sistêmica na sala de emergência. Estes correlacionados com maior sequestro de fluidos.<sup>20</sup>

Um levantamento que utilizou o Banco de Dados Nacional Clínico do Japão com 9489 pacientes, concluiu que a administração de grande quantidade de fluido nas primeiras 48 horas está associada com aumento da mortalidade. Entretanto, infundir mais volume diário nas primeiras 48 horas de tratamento, quando comparado à quantidade de fluidos administrados durante os demais dias de internação, foi correlacionado com menor mortalidade.<sup>21</sup>

Dessa forma, a reposição volêmica agressiva continua sendo a base do tratamento da PA. Todavia, essa conduta requer otimização. Uma expansão insatisfatória está associada à maior risco de necrose e mortalidade. Enquanto que o excesso de volume pode levar a complicações como sequestro pulmonar. Deve-se permanecer atento às possibilidades clínicas do paciente e a capacidade de receber volume.<sup>11</sup>

Seguindo essa tendência, diversos estudos têm demonstrado que uma estratégia de reposição volêmica menos agressiva não evolui com um resultado menos satisfatório, contrariando o pensamento tradicional ao afirmar que a utilização de grandes quantidades de volume está associada à maior morbimortalidade.<sup>22</sup>

Em um ensaio clínico com 73 pacientes com PA, 42 foram randomizados no grupo de hidratação agressiva e 31 no de hidratação não agressiva. Eles concluíram que a abordagem inicial menos agressiva estava significativamente associada à maiores taxas de SRIS, DMO, maior tempo de internação e necessidade de admissão na UTI. O primeiro grupo recebeu 3,5 litros nas primeiras 24 horas, enquanto o segundo recebeu 2,4 litros.<sup>22</sup>

Já um estudo prospectivo avaliou a infusão em bolus de 20 mL/Kg na emergência, seguido de infusão contínua de 3 mL/Kg/h, com intervalo de avaliações de 6 a 8 horas (incluindo monitorização de sinais vitais, oximetria de pulso e exame físico). Novos desafios volêmicos foram realizados se o nível do BUN não foi reduzido. Da mesma forma, se os níveis séricos de BUN reduziram, a velocidade de infusão era reduzida para 1,5 mL/Kg/h. Essa conduta foi considerada segura com melhora da morbimortalidade desses pacientes.<sup>11</sup>



Outro ensaio clínico demonstrou que pacientes que receberam mais de 4000 mL de fluido nas primeiras 24 horas estavam associados a mais complicações respiratórias do que aqueles que receberam menos de 4000 mL (66% vs 53%,  $P < 0,001$ ). Estes tiveram uma diminuição da SRIS semelhante ao grupo recebendo mais volume.<sup>23</sup>

Já um estudo coorte envolvendo 247 pacientes com PA concluiu que a administração de mais de 4,1 litros durante as primeiras 24 horas era significativa e independentemente associado com falência de órgão persistente, coleções agudas e falência respiratória e renal agudas. Também reportaram que menos de 3,1 litros durante as primeiras 24 horas de tratamento não foi capaz de evitar a falência de órgãos, complicações locais, ou diminuir a mortalidade em suas observações preliminares.<sup>24</sup>

Por outro lado, baseado nos critérios de Ranson e estudos menos recentes, especialistas propõem que a reposição volêmica em um paciente de 70 Kg deve ser em torno de 6 litros. Conquanto, é recomendada uma hidratação venosa entre 250 a 300 mL/h. Isso foi demonstrado em pacientes que receberam uma média de 284 mL/h nas primeiras 6 horas de admissão e tiveram menor incidência de necrose pancreática.<sup>25</sup>

Um editorial recente sugeriu que a administração de 1 a 2 litros de cristaloides, preferencialmente Ringer Lactato (20 mL/Kg) em bolus no atendimento inicial. E recomendaram a infusão contínua de 150 a 300 mL/h (aproximadamente 3 mL/Kg/h) nas primeiras 24 horas. Recomendaram reposição mais vigorosa em pacientes com hematócrito aumentado na admissão ( $> 44\%$ ), BUN aumentado ( $> 20$  mg/dL), ou um aumento do escore de SRIS na ausência de comorbidades cardíacas ou renais. Depois do primeiro dia, eles sugeriram a reavaliação do paciente beira-leito, e subsequente hidratação de acordo com os resultados dos exames laboratoriais. A manutenção de uma hidratação basal de 2 mL/Kg/h deveria ser utilizada naqueles que responderam bem à terapia inicial e 3 mL/Kg/h para aqueles refratários à reposição.<sup>19</sup>

No momento de iniciar a terapia, outra dúvida frequente é determinar a melhor solução para realizar a reposição volêmica. Há anos, diversos estudos

experimentais mostraram os efeitos terapêuticos das soluções salinas hipertônicas na redução da resposta inflamatória sistêmica de pacientes com PA, desde então estas são alvo de análise.<sup>26-32</sup> Elas possuem efeito regulador de atividade de neutrófilos ao inibir cascatas intracelulares e regular negativamente a atividade destas células. Isso também resulta na inibição da adesão leucocitária e transmigração, além de aumentar a função restauradora e de proteção das células T. Essas soluções também são conhecidas pelos efeitos positivos na contratilidade cardíaca, pressão arterial e perfusão tecidual periférica, além de facilitarem significativamente a microcirculação pancreática devido à contração das células endoteliais na presença da formação de um potente gradiente osmótico.<sup>12</sup> Haja vista essas vantagens, soluções salinas quando comparadas à reposição isotônica tradicional, reduzem, efetivamente, o volume necessário utilizado, reduzindo, portanto, o risco de edema agudo de pulmão.<sup>33</sup>

No que diz respeito aos coloides, estes são considerados superiores aos cristaloides na otimização hemodinâmica, pois melhoram a microcirculação através da redução da viscosidade sanguínea, e impedem a agregação eritrocitária ao mantê-las em um estado de eletronegatividade. Além de facilitar a passagem das hemácias através de pequenos vasos, possuem propriedades antiplaquetárias e antifibrinolíticas.

Em estudos com animais, foi demonstrado que os mediadores inflamatórios além de inibirem a progressão da necrose pancreática por melhorar a microcirculação do órgão, possuem menor acesso aos ácinos. Em adição, a queda da ativação de tripsinogênio preveniu a extensão da necrose pancreática. Entretanto, a administração de qualquer coloide pode culminar no aumento excessivo do volume intravascular, levando a lesão hiperoncótica renal, extravasamento por membranas capilares, com consequente edema agudo de pulmão evoluindo à insuficiência respiratória, coagulopatia e anafilaxia.

Alguns estudos recentes demonstraram que a utilização do coloide Hidroxietil Amido (HES) ou a combinação de HES associado à cristaloides resulta em menor utilização de ventilação mecânica e diminuição de DMO, respectivamente. Enquanto, outros estudos demonstraram que a utilização de soluções com amido está correlacionada com aumento de efeitos negativos e piora do prognóstico. Expansão volêmica com



coloides não demonstrou ser mais efetiva do que com cristaloides em pacientes críticos. Portanto, estas soluções não são mais indicadas para hidratação venosa em pacientes críticos com PA.<sup>11</sup>

A solução de Ringer Lactato é a escolha para o tratamento inicial, baseado em seus efeitos homeostáticos ácido-básicos, comparado com solução salina, que é acidificante. O Ringer Lactato é superior à solução salina, também por reduzir a incidência de SRIS em mais de 80% e níveis de proteína C reativa quando comparado ao soro fisiológico.<sup>11,34</sup> Como o Ringer Lactato contém cálcio, não deve ser administrado em pacientes com hipercalcemia.<sup>11</sup> E apesar de diferenças na incidência de complicações entre o uso de soro fisiológico comparado ao HES e HES com glutamina, não houve alteração significativa da mortalidade entre os grupos.<sup>12</sup>

A Associação Americana de Gastroenterologia recomenda o uso de cristaloides na maioria das situações. Eles ainda sugerem que coloides podem ser considerados em situações específicas: concentrado de hemácias quando hematócrito cai abaixo de 25%, e albumina sérica cai para menor que 2 g/dL.<sup>5</sup>

A vigilância das funções cardiovascular, renal e respiratória é essencial para a detecção precoce de alterações hidroeletrólíticas, especialmente em pacientes idosos e naqueles com comorbidades cardiovasculares posto que a hidratação vigorosa pode influenciar nos parâmetros fisiológicos de tais sistemas.<sup>25</sup>

Nos casos de PA leve, a reposição fluidica adequada deve ser aplicada cuidadosamente através da monitorização de sinais vitais, exame físico, débito urinário e redução do hematócrito em 12 a 24 horas após a admissão. A pressão arterial média deve ser mantida acima de 65 mmHg e visar um débito urinário maior que 0,5 mL/Kg/h na ausência de falência renal. A monitorização de pressão venosa profunda não é necessária. Enquanto na PA grave, a responsividade ao fluido pode ser guiada pela pré-carga, pelo volume intravascular e pela verificação da pressão venosa central, que deve estar entre 8 e 12 centímetros de água. Recentemente, pequenos estudos demonstraram que manter as pernas elevadas auxilia no retorno

venoso e aumenta o volume visceral circulante. É uma medida fácil de ser aplicada e reversível caso necessário.<sup>25</sup>

O Quadro 2 (ANEXO 2) traz de forma resumida uma orientação quanto a abordagem na PA tendo como base revisões e trabalhos originais de 2014 em diante. Propõe a realização de uma reposição volêmica com um litro de Ringer Lactato na primeira hora, seguido do restante da volemia no decorrer do dia, tendo como saldo final aproximadamente 1,5 a 2mL/Kg/h. Esta reposição deve ser mantida por um a dois dias, ou até que o paciente se recupere do estado inflamatório.<sup>16</sup> Esta abordagem aparenta ser segura e recomendável para a prática clínica.

#### 4 CONCLUSÃO

Diante da pesquisa de revisão bibliográfica, conclui-se que uma conduta essencial no tratamento na PA envolve a reposição volêmica. Entretanto, não há consenso acerca da melhor forma de realizar esta reposição. Nesse momento, adotar uma terapia fluídica inicial mais cautelosa e individualizada aparenta ser mais prudente. Uma vez que a administração inferior a três litros mostrou-se ineficaz, e deletéria quando excedendo quatro litros. Contudo, um valor definitivo de reposição volêmica ainda não pode ser recomendado. A utilização de cristaloides, em especial o Ringer Lactato, continua sendo a melhor escolha nessa terapia, assim como seu início precoce.

Dado o atual excesso de controvérsias e a inexistência de um acordo pelos autores, a PA ainda exige investigações mais aprofundadas e extensivas, especialmente no que diz respeito à hidratação. Um estudo com enfoque nos subgrupos de risco para hidratação vigorosa se faz imprescindível, uma vez que não foram encontrados parâmetros definitivos na abordagem desses pacientes nos artigos revisados. Logo, uma condução de novos estudos originais, com número de pacientes expressivo, deve ser realizada para determinar a melhor abordagem nos diferentes quadros de PA.



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Goldman L, Ausiello D. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 24<sup>a</sup> Ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2014.
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):1-15
3. Wu BU. Prognosis in acute pancreatitis. *CMAJ*. 2011;183(6):673-677
4. Busireddy KK, AIObaidy M, Ramalho M, et al. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):252-270
5. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-1415
6. Stevenson K, Carter CR. Acute pancreatitis. *Surgery (Oxford)*. 2013;31(6):295-303
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111
8. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2011;171(7)
9. Brunschot SV, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Treatment of necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1190-1201
10. De Campos T, Parreira JG, Utiyama E, et al. Pesquisa nacional sobre condutas na pancreatite aguda. *Rev Col Bras Cir*. 2008; 35(5)
11. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1272-1281
12. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(13):2044-2052
13. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371: 143 - 52
14. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:2142-50
15. Fisher JM, Gardner TB. The "Golden Hours" of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1146-1150

16. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18092–18103
17. Leung TK, Lee CM, Lin SY, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol.* 2005;11(38):6049–6052
18. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:705–709
19. Nasr JY, Papachristou GI. Early fluid resuscitation in acute pancreatitis: a lot more than just fluids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(8):633–634
20. de-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:997–1002
21. Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, et al. Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: association with mortality and organ failure. *Pancreatology.* 2011;11(3):351–361
22. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology.* 2009;9(6):770–776
23. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, et al. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr.* 2006;25(3):497–504
24. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1843–1850
25. Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, et al. Early management of acute pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical gastroenterology.* 2013;27:727-743
26. Shields CJ, Winter DC, Sookhai S, et al. Hypertonic saline attenuates end-organ damage in an experimental model of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2000;87(10):1336–1340
27. Horton JW, Dunn CW, Burnweit CA, et al. Hypertonic saline-dextran resuscitation of acute canine bile-induced pancreatitis. *Am J Surg.* 1989;158(1):48–56
28. Shields CJ, Sookhai S, Winter DC, et al. Attenuation of pancreatitis-induced pulmonary injury by aerosolized hypertonic saline. *Surg Infect (Larchmt).* 2001;2(3):215-223;discussion223–224



29. Kondo Y, Nagai H, Kasahara K, et al. The therapeutic effect of hypertonic solutions on the changes in the effective circulating plasma volume in acute necrotizing pancreatitis in rats. *Surg Today*. 1998;28(12):1247–1253
30. Moretti AIS, Rios ECS, Soriano FG, et al. Acute pancreatitis: hypertonic saline increases heat shock proteins 70 and 90 and reduces neutrophil infiltration in lung injury. *Pancreas*. 2009;38(5):507–514
31. Coelho AM, Jukemura J, Sampietre SN, et al. Mechanisms of the beneficial effect of hypertonic saline solution in acute pancreatitis. *Shock*. 2010; 34(5): 502 – 507
32. Machado MCC, Coelho AM, Pontieri V, et al. Local and systemic effects of hypertonic solution (NaCl 7.5%) in experimental acute pancreatitis. *Pancreas*. 2006;32(1):80–86
33. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2012;41:827–834
34. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:710-717
35. Bortolotti P, Saulnier F, Colling D, et al. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16113–16122

## ANEXO 1

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para PA com alto risco de complicações	
Critérios de alto risco de complicações	Órgão ou disfunção sistêmica
PA grave:	Cardiovascular: PAS < 90 mmHg apesar da reposição fluídica
Disfunção orgânica persistente (> 48h)	Respiratório: PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg
Fatores de risco para PA grave:	Renal: Creatinina > 2 mg/dL ou DU < 0,5 mL/Kg/h por 1 hora, apesar de reposição volêmica
Disfunção orgânica (< 48h)	Neurológico: alteração consciência
Lactato > 3 mmol/L	Hematológico: plaquetas < 80.000/mm <sup>3</sup> ou decréscimo > 50% da contagem inicial
SRIS persistente (> 24h)	Metabólico: pH < 7,30 ou déficit de base > 5,0 mmol/L em associação com lactato > 3 mmol/L
Derrame pleural ou infiltrado pulmonar	Sangramento gastrointestinal > 500 ml nas últimas 24h
Necrose pancreática	
BUN > 20 mg/dL ou ascendente	
Hematócrito > 40% ou ascendente	
Comorbidades ou obesidade	
Idade > 55 anos	

Fonte: Bortolotti P et al. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014;20(43):16113-16122

BUN: Blood urea nitrogen; DU: débito urinário; PA: Pancreatite aguda; PaO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigênio arterial; PAS: Pressão arterial sistólica; SRIS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica.