



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**LIS DAVID PINHEIRO DE ANDRADE**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS PANCREATITES NÃO BILIARES:**

**UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**SALVADOR**

**2023**

**LIS DAVID PINHEIRO DE ANDRADE**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS PANCREATITES NÃO BILIARES:  
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação do 4º ano de medicina.

Orientador: Rider May Cedro

**SALVADOR**

**2023**

## **LISTA DE SIGLAS**

PA - Pancreatite Aguda

TC - Tomografia Computadorizada

RM - Ressonância Magnética

CPRE - Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HMS – Hospital Municipal de Salvador

AVC – Acidente Vascular Cerebral

IMC – Índice de Massa Corporal

CID – Classificação Internacional de Doenças

SPSS - Statistical Package for Social Science for Windows

## RESUMO

**Introdução:** A pancreatite aguda é uma das principais doenças gastrointestinais que demandam hospitalização em todo mundo, conferindo elevada morbidade, mortalidade e custos ao sistema de saúde. Ao avaliar as etiologias não biliares, o álcool representa a causa mais prevalente, seguida de outras etiologias menos comuns como hipertrigliceridemia, hipercalcemia, medicamentos, trauma e pancreatite pós colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Além disso, uma parcela significativa das pancreatites agudas são idiopáticas e nenhuma etiologia é identificada apesar da história clínica, exames laboratoriais e de imagem. Devido as variações das manifestações clínicas e gravidade dessa doença, a avaliação precoce, o diagnóstico e o manejo do doente ainda são um desafio. **Objetivo:** Este estudo buscou delinear o perfil epidemiológico dos pacientes com pancreatites não biliares no Hospital Municipal de Salvador. **Metodologia:** Propomos um estudo observacional transversal retrospectivo, no qual foram analisados fatores como: sexo, faixa etária, etnia, comorbidades, etiologias, desfecho e complicações presentes nos prontuários eletrônicos (sistema MV-PEP) dos pacientes regulados para esse hospital público no período entre janeiro de 2019 a dezembro de 2020. Os dados foram analisados através da estatística descritiva, utilizando-se médias e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, e as variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e relativos através do cálculo da proporção por categoria das variáveis. Essa pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** Após os critérios de exclusão a amostra totalizou 78 pacientes com pancreatite aguda não biliar, a média de idade do estudo foi de 45,5 anos, a maior parte dos pacientes eram do sexo masculino (76,9%) e a cor parda foi a mais frequentemente autodeclarada (20,5%). No que se refere a etiologia, 65,4% possuíam pancreatite de causa alcoólica, 2,6% por hipertrigliceridemia, 1,3% pós-trauma, 1,3% de etiologia infecciosa (pós-COVID-19) e ainda 29,5% da amostra tiveram pancreatite por causa desconhecida. Uma parte significativa dos pacientes evoluíram com a forma leve da doença (70,5%) e 11,5% com a forma mais grave da patologia. Por fim, 92,2% tiveram alta após internação e 7,8% evoluíram com óbito. **Conclusão:** Desse modo, o estudo encontrou que o perfil epidemiológico dessa amostra é composto principalmente por homens, de meia idade, pardos, com a etiologia alcóolica da enfermidade, diagnosticados com a forma leve da doença, tendo em sua maior parte evoluído para alta hospitalar. Assim, é importante direcionar ações em saúde que possam reduzir os prejuízos relacionados a essa enfermidade, levando em consideração os resultados evidenciados por esta pesquisa.

**Palavras-chaves:** Pancreatite aguda. Perfil de saúde. Etiologia. Pancreatite alcoólica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute pancreatitis is one of the main gastrointestinal diseases that require hospitalization worldwide, conferring high morbidity, mortality and costs to the health system. When it comes to the non-biliary etiologies, alcohol represents the most prevalent cause, followed by other less common etiologies such as hypertriglyceridemia, hypercalcemia, drugs, trauma, and post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. In addition, a significant portion of acute pancreatitis is idiopathic and no etiology is identified despite clinical history, laboratory and imaging tests. Due to variations in clinical presentations and the severity of this disease, early evaluation, diagnosis and management of the patient is still a challenge. **Objective:** This study aims to delineate the epidemiological profile of patients with non-biliary pancreatitis at “Hospital Municipal de Salvador”. **Methodology:** We performed a retrospective cross-sectional observational study, in which factors such as: gender, age group, ethnicity, comorbidities, etiologies, outcome and complications present in the electronic medical records (MV-PEP system) of patients regulated to this public hospital in the period between January 2019 to December 2020 were analyzed. Data were analyzed by descriptive statistics, using means and standard deviation or median and interquartile range, and categorical variables were presented in absolute and relative numbers by calculating the proportion per category of variables. This research was submitted to and approved by the Research Ethics Committee. **Results:** After the exclusion criteria were applied, the sample consisted in 78 patients with acute non-biliary pancreatitis, the mean age of the study was 45.5 years, most of the patients were male (76.9%) and brown color was the most frequently self-reported (20.5%). Regarding etiology, 65.4% had pancreatitis of alcoholic cause, 2.6% due to hypertriglyceridemia, 1.3% post-trauma, 1.3% of infectious etiology (post-COVID-19) and also 29.5% of the sample had pancreatitis of unknown cause. A significant part of the patients evolved with the mild form of the disease (70.5%) and 11.5% with the most severe form of the pathology. Finally, 92.2% were discharged from hospital and 7.8% died. **Conclusion:** Thus, the present study suggests that the epidemiological profile of this sample is composed mainly of men, middle-aged, brown, with an alcoholic etiology of the disease, diagnosed with the mild form of the disease, and most of them evolved to hospital discharge. It is important to direct health actions that can reduce the damages related to this disease, taking into account the results evidenced by this research.

**Keywords:** Acute Pancreatitis. Health Profile. Etiology. Alcoholic Pancreatitis.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Específicos</b> .....	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho do estudo</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>Local e período do estudo</b> .....	<b>14</b>
<b>4.3</b>	<b>Amostra a ser estudada</b> .....	<b>14</b>
<b>4.4</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	<b>14</b>
<b>4.5</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	<b>14</b>
<b>4.6</b>	<b>Coleta/Fonte de dados</b> .....	<b>15</b>
<b>4.7</b>	<b>Participantes</b> .....	<b>15</b>
<b>4.8</b>	<b>Variáveis de interesse</b> .....	<b>15</b>
<b>4.9</b>	<b>Análise estatística</b> .....	<b>17</b>
<b>4.10</b>	<b>Considerações éticas</b> .....	<b>17</b>
<b>4.11</b>	<b>Riscos Associados</b> .....	<b>18</b>
<b>4.12</b>	<b>Benefícios Associados</b> .....	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>5.1</b>	<b>Seleção dos pacientes e variáveis perdidas:</b> .....	<b>18</b>
<b>5.2</b>	<b>Desfecho primário</b> .....	<b>19</b>
<b>5.3</b>	<b>Etiologia</b> .....	<b>20</b>
<b>5.4</b>	<b>Desfecho clínico e complicações</b> .....	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>23</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>27</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pancreatite decorre de um processo de autodigestão pancreática, no qual enzimas são ativadas inadequadamente lesando o tecido do pâncreas, o que leva a um processo inflamatório com consequente disfunção da glândula bem como comprometimento de outros tecidos. Devido à capacidade de lesionar a glândula pancreática essas enzimas são secretadas de modo inativo – pró-enzimas – e em indivíduos saudáveis são ativadas apenas no duodeno.

<sup>12</sup> Desse modo, os mecanismos responsáveis pela ativação prematura intrapancreática dessas enzimas relacionada a patogênese da pancreatite ainda não são bem reconhecidos, porém sabe-se que esse processo conduz a danos nas células acinares e morte celular. <sup>3,4,5</sup>

A gravidade da doença perpassa desde um quadro leve, que é a forma mais comum, até um quadro grave que corresponde a cerca de 20% dos casos e culmina em um curso prolongado geralmente associado ao cenário de necrose do parênquima pancreático.<sup>6,7</sup> Assim, conforme o sistema de estratificação de gravidade mais comumente utilizado (atualização de 2012 do consenso internacional de Atlanta), a pancreatite aguda leve é caracterizada por não apresentar disfunção de órgãos, complicações locais ou sistêmicas, já a moderadamente grave é marcada pela presença de falência transitória de órgãos, complicações locais ou exacerbação de comorbidades e a pancreatite aguda grave é caracterizada por insuficiência orgânica persistente, que perdura por mais de 48 horas. <sup>8,9</sup>

A pancreatite aguda é uma das principais causas gastrointestinais que demandam hospitalização em todo mundo, tendo uma incidência de cerca de 13-45 casos por 100.000 indivíduos anualmente, o que confere elevada morbidade, mortalidade e custos ao sistema de saúde. No Brasil, essa enfermidade representou cerca de 3851 mortes no ano de 2019. A litíase biliar (incluindo microlitíase) representa a principal etiologia da pancreatite aguda, correspondendo a cerca de 30-60% dos casos, seguida do álcool que 25-30% dos casos nos Estados Unidos. Outras etiologias menos comuns como hipertrigliceridemia, hipercalcemia, medicamentos, trauma e pancreatite pós colangiopancreatografia retrógrada endoscópica representam uma menor porcentagem. Além disso, é de extrema importância ratificar que cerca de 10-15% das pancreatites agudas são idiopáticas e nenhuma etiologia é identificada apesar da história clínica, exames laboratoriais e de imagem. <sup>10,11,12</sup>

Um aumento significativo na incidência anual da pancreatite aguda vem sendo observado por diversos relatórios, o que pode ser associado a um aumento na incidência da obesidade (que contribui para formação de cálculos biliares), ao crescimento do consumo de álcool em países em desenvolvimento e ainda a uma maior disponibilidade de métodos de imagem e de testes para medir os níveis séricos das enzimas pancreáticas.<sup>13,11,14</sup> Estudos epidemiológicos relatam que o risco da pancreatite aguda aumenta substancialmente com a idade. Além disso, existe uma divergência na distribuição por sexo entre regiões geográficas distintas explicadas pelas diferenças na etiologia, visto que a pancreatite relacionada ao álcool é mais comum em homens, ao passo que nas mulheres as causas biliares são mais recorrentes. Outrossim, entre grupos étnicos a pancreatite é cerca de 2 a 3 vezes mais comum em afrodescendentes.<sup>15,16,17</sup>

O diagnóstico da pancreatite aguda segundo a atualização de 2012 do consenso de Atlanta é baseado no cumprimento de 2 de 3 critérios, sendo eles: dor abdominal característica, elevação da amilase e/ou lipase 3 vezes acima do limite normal e achados característicos de pancreatite aguda em exames de imagem (TC, RM e ultrassonografia).<sup>11,6,18</sup> Porém, devido à grande variação das manifestações clínicas e gravidade dessa doença, a avaliação precoce, o diagnóstico e o manejo do doente ainda são um desafio. Por esse motivo, uma parcela significativa do diagnóstico da pancreatite aguda é feito apenas na autópsia.<sup>19,20</sup>

Apesar da sua grande relevância no cenário científico atual, alguns pontos acerca da pancreatite aguda ainda permanecem obscuros, carecendo de mais estudos e evidências que possam tornar sua abordagem mais eficiente.<sup>11</sup> Nesse contexto, urge a necessidade de trabalhos que possam delinear o perfil epidemiológico dessa doença, visando otimizar o diagnóstico e o manejo, para assim direcionar ações em saúde que possam minimizar os prejuízos relacionados a pancreatite aguda. Desse modo, esse estudo busca preencher essa lacuna existente, sobretudo na cidade de Salvador-Bahia, a partir da análise de dados de um hospital público localizado na capital baiana. Assim, espera-se encontrar um melhor entendimento do perfil da população atingida por essa enfermidade.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

As primeiras descrições anatômicas referente ao pâncreas são originadas dos alexandrinos ainda no século III, diversas descobertas, questionamentos e teorias foram feitas ao longo dos séculos objetivando desvendar a função e os mistérios desse órgão que despertou muita curiosidade aos cientistas durante toda história. Uma maior elucidação acerca da fisiologia pancreática foi fornecida por Willy Kuhne que identificou o papel da tripsina na digestão de proteínas, por outro lado, acredita-se que a primeira descrição clínica da pancreatite aguda tenha sido feita apenas em 1652 pelo anatomista Nicholaes Tulp dando impulso a diversos estudos posteriores. No entanto, apesar do evidente progresso associado ao conhecimento acumulado sobre a pancreatite em todos esses anos ainda hoje há muitas perguntas sem respostas e lacunas a serem preenchidas acerca dessa patologia.<sup>21,22</sup>

A pancreatite aguda é uma condição inflamatória do pâncreas decorrente de um processo de autodigestão da glândula, no qual enzimas digestivas pancreáticas são ativadas inadequadamente.<sup>1</sup> A porção exócrina do pâncreas produz proteases digestivas em formas precursoras inativas que são liberadas do sistema ductal e ativadas posteriormente no duodeno (o tripsinogênio, o precursor da tripsina, é ativado pela enteropeptidase e a tripsina, por sua vez, ativa quimotripsinogênios, proelastases e procarboxipeptidase B1, enquanto a ativação de procarboxipeptidases A1 e A2 requer a ação conjunta de tripsina e quimotripsina C), na pancreatite essa ativação ocorre de forma precoce e apesar dos mecanismos envolvidos ainda não serem muito bem elucidados sabe-se que esse processo conduz a danos nas células acinares e o tipo de morte celular (necrose ou apoptose) pode modular a gravidade da pancreatite, visto que maiores quantidades de necrose estão associadas a um pior prognóstico da doença, ou seja segundo estudos em modelos animais a gravidade correlaciona-se diretamente com a extensão da necrose e inversamente com a apoptose.<sup>2,4,23</sup>

O simpósio internacional de Atlanta em 1992 objetivou oferecer um maior consenso acerca dos sistemas de classificação da pancreatite, visando uma aplicabilidade global, no entanto, apesar de ter sido útil, com um melhor entendimento da pancreatite obtido ao longo do tempo, a classificação de atlanta mostrou algumas definições confusas, o que tornou necessário uma revisão desse consenso. Assim, a revisão dos critérios de Atlanta ocorreu em 2012 e passou a

classificar a pancreatite aguda em dois subtipos e três níveis de gravidade. A pancreatite aguda edematosa intersticial, é caracterizada por inflamação do parênquima pancreático e tecidos peripancreáticos, porém sem necrose tecidual reconhecível ao passo que a pancreatite aguda necrosante é caracterizada por inflamação associada à necrose do parênquima pancreático e/ou necrose peripancreática, o que acarreta maior morbidade e taxas de intervenção se comparada com a anterior. No que se refere a gravidade, a pancreatite aguda passou a ser graduada em: pancreatite aguda leve, moderadamente grave e grave. A pancreatite aguda leve é caracterizada pela ausência de falência orgânica e ausência de complicações locais ou sistêmicas, pacientes com esse grau de pancreatite geralmente recebem alta durante a fase inicial e a mortalidade é muito rara, já a pancreatite aguda moderadamente grave é caracterizada por falência orgânica transitória e/ou complicações locais ou sistêmicas sem falência orgânica persistente, ao passo que, a pancreatite aguda grave leva a uma insuficiência orgânica persistente, que perdura por mais de 48 horas.<sup>7</sup> Nesse aspecto, cerca de 80% dos pacientes apresentam pancreatite aguda leve, que é autolimitada e geralmente se resolve em poucos dias e aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem pancreatite aguda moderada ou grave.<sup>24</sup>

O diagnóstico da pancreatite aguda, segundo a revisão de 2012 dos critérios de Atlanta, requer pelo menos 2 das seguintes características: dor abdominal característica, elevação da lipase ou amilase sérica para três vezes ou mais do que o limite superior do normal (a lipase sérica apesar de se elevar mais tardiamente permanece mais tempo elevada, sendo, portanto, considerada mais sensível) e achados característicos de pancreatite aguda em exames de imagem (tomografia computadorizada com contraste, ressonância magnética ou ultrassonografia)<sup>7,24</sup>. A dor do paciente com pancreatite geralmente é intensa e persistente, o início pode ser rápido atingindo intensidade máxima em 30-60 minutos, normalmente se localiza no epigástrico, irradiando para o dorso em aproximadamente 50% dos casos, a dor é frequentemente associada com náuseas e vômitos. Os achados físicos variam a depender da gravidade da pancreatite aguda, em pacientes com pancreatite aguda leve, o epigástrico pode estar minimamente sensível à palpação, por outro lado, pacientes com pancreatite grave, podem cursar com sensibilidade significativa à palpação do epigástrico ou mais difusamente por todo abdome.<sup>11,25</sup>

Em 1925, o cirurgião britânico Sir Berkely Moynihan descreveu a pancreatite como a mais terrível de todas as calamidades envolvendo as vísceras abdominais.<sup>26,27</sup> Hoje, sabe-se que essa enfermidade é uma das principais causas gastrointestinais que demandam hospitalização em todo o mundo, o que confere elevada mortalidade, morbidade e custo substancial ao sistema de saúde.<sup>28</sup> A incidência global de pancreatite aguda varia de 13 a 45/100.000 pessoas anualmente, a mortalidade geral é de aproximadamente 5% e nos EUA essa enfermidade confere um custo agregado de > 2,6 bilhões de dólares por ano.<sup>13,24</sup> Além disso, estudos populacionais tem relatado ainda um aumento significativo na incidência da pancreatite aguda, esse fato provavelmente decorre de uma maior disponibilidade de testes para medir os níveis séricos de enzimas pancreáticas e exames de imagens que auxiliam o diagnóstico e ainda com o aumento notável da obesidade, que acarreta maior formação de cálculos biliares e com aumento do consumo de álcool, sobretudo em países em desenvolvimento.<sup>13</sup>

A litíase biliar (incluindo microlitíase) representa a principal causa de pancreatite aguda, representando cerca de 35-40% dos casos, no entanto, o mecanismo pelo qual a passagem de cálculos biliares induz a pancreatite ainda não é bem reconhecido, outro fator importante é que cálculos menores estão associados a um risco aumentado de pancreatite, visto que são mais propensos a passar pelo ducto cístico e causar obstrução da ampola.<sup>11</sup> O álcool é a segunda causa mais comum e representa cerca de 25-30% dos casos nos Estados Unidos, sabe-se que essa substância exerce efeitos tóxicos na glândula pancreática, no entanto, nem todas as pessoas que o consomem exageradamente desenvolvem a doença, o que reforça a presença cofatores adicionais necessários para precipitar a pancreatite.<sup>11,29</sup> Estudos adicionais mostraram que o álcool leva o aumento da enzimas digestivas e lisossômicas nas células acinares e desestabiliza as organelas que contêm essas enzimas, facilitando, dessa forma, a ativação prematura dessas proteases digestivas.<sup>29,30</sup> Embora a litíase biliar e o abuso do álcool representem as causas mais comuns, uma parcela menor das pancreatites agudas são causadas por hipercalcemia, trauma, hipertrigliceridemia, infecções, medicamentos, doenças autoimunes e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Por outro lado, mesmo com todo aprimoramento e avanço das tecnologias diagnósticas em cerca de 10-15% das pancreatites a etiologia não é identificada apesar de uma extensa investigação através de exames clínicos, laboratoriais e de imagem, o que dificulta ainda mais o manejo.<sup>11,31</sup>

No âmbito epidemiológico, sabe-se que o risco da pancreatite aguda aumenta substancialmente com a idade e embora seja pouco comum em pacientes com menos de 20 anos a incidência em pacientes pediátricos tem aumentado. A distribuição por sexo se relaciona diretamente com a etiologia, visto que a pancreatite relacionada ao álcool é mais comum no sexo masculino, ao passo que, nas mulheres a PA está mais relacionada a litíase biliar, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, doenças autoimunes ou idiopática. Desse modo, algumas variações na distribuição entre sexos em diferentes regiões podem ser explicadas por divergências na etiologia. Além disso, apesar de pouco se saber as razões o risco de pancreatite é mais elevado em afrodescendentes.

Fatores de estilo de vida podem ainda contribuir de modo significativo para o aumento do risco de desenvolver pancreatite aguda, o risco de pancreatite é grandemente aumentado pelo consumo do álcool, acredita-se que a prevalência de pancreatite aumente aproximadamente 4 vezes entre os indivíduos alcoolistas. A obesidade também tem um papel importante porque além de aumentar o risco de pancreatite aguda, aumenta o risco de maior gravidade relacionada a doença, visto que alguns estudos demonstraram que um aumento no volume de adipócitos intrapancreáticos estava associado a uma necrose pancreática mais extensa durante a pancreatite aguda, levando a maior chance de falência multissistêmica de órgãos e conseqüentemente pior prognóstico. Somado a isso, algumas coortes retrospectivas evidenciaram um aumento no risco da pancreatite em cerca de 1,5-3 vezes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e estudos ainda mais recente demonstraram um risco ainda maior entre usuários de antidiabéticos orais específicos como sitagliptina (inibidor da dipeptidil peptidase-4) e exenatida (análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

- Delinear o perfil epidemiológico dos pacientes com pancreatites não biliares em um hospital público da cidade de Salvador-Bahia.

#### **3.2 Específicos**

- Descrever as principais etiologias das pancreatites não biliares na amostra estudada.
- Descrever a gravidade e desfecho clínico dos pacientes na amostra estudada.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

O desenho de estudo desse trabalho em questão é observacional transversal retrospectivo e descritivo, caracterizando-se como secundário quanto à originalidade dos dados colhidos. A unidade de análise é individuada e do tipo clínica.

### **4.2 Local e período do estudo**

O estudo será realizado no Hospital Municipal de Salvador (HMS), hospital terciário localizado na capital baiana. O hospital apresenta cerca de 210 leitos, no qual são atendidos casos de urgência, emergência e ambulatoriais. O período previsto de coleta é de aproximadamente 6 meses e será iniciado logo após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

### **4.3 Amostra a ser estudada**

A população do estudo será composta por amostragem do tipo conveniência. Dessa forma, não será realizado cálculo do tamanho amostral.

### **4.4 Critérios de inclusão**

Serão incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de pancreatite aguda conforme os critérios de Atlanta revisados em 2012.

### **4.5 Critérios de exclusão**

Pacientes com pancreatite aguda decorrente de etiologia biliar através do diagnóstico por exames de imagens (ultrassonografia de abdômen superior, tomografia computadorizada de abdômen, ressonância magnética de abdome superior com colangiorressonância ou colangiografia intraoperatória) e pacientes com dados incompletos de prontuários.

#### **4.6 Coleta/Fonte de dados**

A coleta será iniciada após aprovação pelo Conselho de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pelos pesquisadores responsáveis pelo estudo, a partir de dados de prontuários eletrônicos do sistema MV-PEP dos pacientes regulados para o Hospital Municipal de Salvador (HMS) e internados com pancreatite aguda pelos códigos CID-10: K85; K85.0; K85.2; K85.3; K85.8; K85.9. Os dados referentes às variáveis de interesse serão coletados e armazenados em planilhas através no software REDcap. Ao fim da coleta, os dados coletados serão transferidos para o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, Version 14.0. Chicago, SPSS Inc), no qual será realizada a análise estatística.

#### **4.7 Participantes**

Pacientes com o diagnóstico de pancreatite aguda com base na avaliação clínica e exames de imagens (ultrassonografia de abdômen superior, tomografia computadorizada de abdômen, ressonância magnética de abdome superior com colangiorressonância ou colangiografia intraoperatória) regulados para o Hospital Municipal de Salvador (HMS), hospital público terciário da capital baiana, entre janeiro de 2019 a dezembro de 2020.

#### **4.8 Variáveis de interesse**

- Sexo
  - Feminino
  - Masculino
- Cor
  - Branca
  - Parda
  - Preta
  - Outra
- Faixa etária
- Comorbidades
  - Diabetes
  - Hipertensão arterial

- Dislipidemia
- Outras comorbidades (cardiopatias, AVC prévio, doença renal crônica, doença autoimune...)
- Perfil nutricional
  - Baixo peso (IMC < 18,5)
  - Eutrófico (IMC 18-24,9)
  - Sobrepeso (IMC 25-29,9)
  - Obesidade grau I (IMC 30-34,9)
  - Obesidade grau II (IMC 35-39,9)
  - Obesidade grau III (IMC  $\geq$  40)
- Hábitos de vida
  - Tabagismo
  - Sedentarismo
  - Alcoolismo
  - Cannabis
  - Cocaína
  - Outras drogas ilícitas
- Etiologias da pancreatite aguda não biliar
  - Álcool
  - Hipertrigliceridemia
  - Trauma
  - Infecção viral
  - Outra causa (medicamentosa, pós-CPRE, hipercalcemia...)
  - Causa desconhecida
- Desfecho hospitalar
  - Alta
  - Óbito
- Gravidade
  - Leve
  - Moderadamente grave
  - Grave
- Tempo de internação (em dias)
- Complicações

- Infecção do trato respiratório
- Infecções do trato urinário
- Disfunção renal/diálise
- Distúrbios hidroeletrólíticos
- Necrose pancreática pós-internação

#### **4.9 Análise estatística**

A análise estatística dos dados coletados foi realizada através do software Statistical Package for Social Sciences® (SPSS for Windows, Version 14.0. Chicago, SPSS Inc).

Na estatística descritiva foi utilizada para cálculo de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil) das variáveis quantitativas estudadas. Em distribuições normais foi utilizada a média com desvio padrão como medida de tendência central, enquanto distribuições não normais estão representadas por mediana. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado, quando adequado, a fim de checar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas. As variáveis categóricas, por outro lado, foram expressas a partir de tabelas com números absolutos (n) e frequência relativa (%).

#### **4.10 Considerações éticas**

Projeto de Pesquisa será submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. O estudo será conduzido de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12. As informações obtidas serão utilizadas com fins restritos à pesquisa. Assim, haverá manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes e de seus dados durante todas as fases do estudo e posteriormente na divulgação em eventos ou publicações científicas.

As informações coletadas serão armazenadas em banco de dados, em dispositivo eletrônico, sob responsabilidade exclusiva da pesquisadora assistente Lis David Pinheiro de Andrade e de seu orientador, Rider May Castro, e somente a equipe envolvida na pesquisa terá acesso a eles. Como a coleta de dados será através de prontuários e não existirá um contato direto com os pacientes do estudo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) poderá ser dispensado. Ademais, o presente estudo se fundamentará nos princípios da bioética, prezando

pela autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade, todos voltados para uma boa relação pesquisador-paciente e bom seguimento da pesquisa.

#### **4.11 Riscos Associados**

Por se tratar de um estudo retrospectivo com análise de banco de dados, a pesquisa oferece risco mínimos aos pacientes, já que não possui caráter experimental. O único risco encontrado é o possível comprometimento da confidencialidade e privacidade de dados. Dessa forma, este risco será minimizado por meio de utilização de métodos seguros para coleta e armazenamento das informações.

#### **4.12 Benefícios Associados**

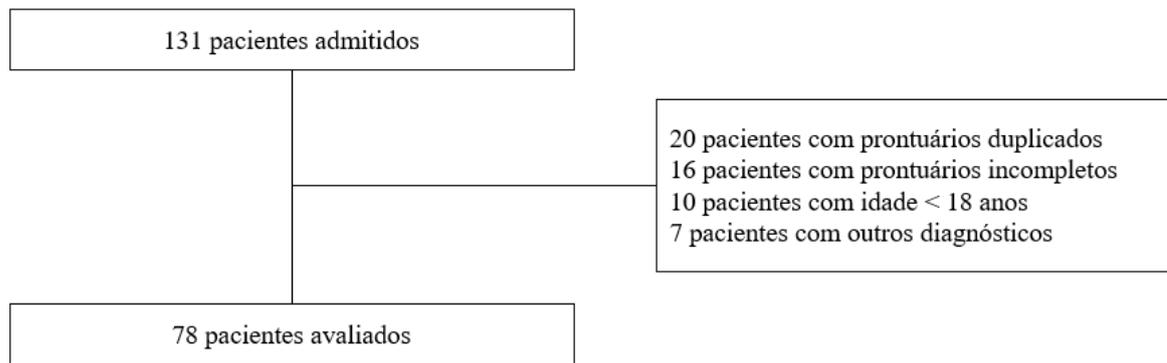
Não há benefícios diretos para os participantes da pesquisa, porém, esses serão indiretos por meio da evolução do conhecimento científico. O presente estudo pode contribuir para uma maior elucidação acerca do conhecimento e diagnóstico da pancreatite aguda.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Seleção dos pacientes e variáveis perdidas:**

No período entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020, foram admitidos 131 pacientes no Hospital Municipal de Salvador com diagnóstico de pancreatite aguda não biliar através dos códigos de CID-10: K85; K85.0; K85.2; K85.3; K85.8; K85.9. Desses, foram identificados 20 pacientes com prontuários duplicados, 16 prontuários com informações incompletas, de modo, a incapacitar a análise a ser realizada, 7 pacientes com outros diagnósticos, classificados erroneamente com algum dos CID acima e 10 pacientes com idade inferior a 18 anos. Assim, dos 131 (100%) pacientes inicialmente admitidos, 53 (40,45%) entraram em algum critério de exclusão, tornando 78 (59,54%) pacientes elegíveis para o estudo em questão.

**Figura 1** – Aplicação dos critérios de inclusão.



FONTE: prontuários eletrônicos do Hospital Municipal de Salvador

## 5.2 Desfecho primário

O presente estudo teve como objetivo primário delinear o perfil epidemiológico dos pacientes com pancreatites não biliares de um hospital terciário, desse modo, através da análise de prontuários foi evidenciado que o sexo masculino constitui a maioria na amostra, totalizando 60 pacientes (76,9%) e a média de idade no momento do atendimento era  $45,5 \pm 13,2$  anos. Em relação a cor autodeclarada, a parda foi a mais prevalente ( $n=16$ ; 20,5%), porém uma parte significativa dos pacientes não possuíam essa informação no prontuário ( $n=60$ ; 76,9%), além disso, na amostra nenhum paciente (0%) se identificou como branco. Acerca do perfil nutricional prevaleceram pacientes com sobrepeso ( $n=32$ ; 48,5%) e eutróficos ( $n=29$ ; 43,9%), sendo as porcentagens referentes a um total de 66 pacientes, já que 12 pacientes não tinham informação sobre peso e altura nos prontuários, somado a isso nenhum paciente da amostra com informação em relação ao perfil nutricional apresentava obesidade grau II ou III (Tabela 1).

**Tabela 1** – Características sociodemográficas e perfil nutricional da amostra ( $n=78$ ). Salvador-Bahia. 2019-2020.

Variáveis analisadas (N=78)	Média	(±DP)
<b>Idade</b>	45,5	(±13,2)
	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	18	(23,1)
Masculino	60	(76,9)
<b>Cor</b>		
Preta	2	(2,6)

(CONTINUAÇÃO): **Tabela 2** – Características sociodemográficas e perfil nutricional da amostra (n=78). Salvador-Bahia. 2019-2020.

Branca	-	(0)
Parda	16	(20,5)
Não informada	60	(76,9)
<b>Perfil nutricional *</b>		
Baixo peso	4	(6,1)
Eutrófico	29	(43,9)
Sobrepeso	32	(48,5)
Obesidade grau I	1	(1,5)
Obesidade grau II	-	(0)
Obesidade grau III	-	(0)

**LEGENDA:** \*12 pacientes não possuíam informação acerca do perfil nutricional, o que torna a porcentagem acima referente a um total de 66 pacientes.

**FONTE:** prontuários eletrônicos do Hospital Municipal de Salvador

### 5.3 Etiologia

No que se refere a etiologia da pancreatite aguda não biliar, a mais prevalente foi a alcoólica (n=51) representando 65,4% da amostra, uma parte ainda significativa não teve causa identificada durante o período de internação, mesmo após a realização de exames (n=23); (29,5%). Além disso, causas menos prevalentes também foram identificadas: 02 pacientes com pancreatite decorrente de hipertrigliceridemia (2,6%), 01 paciente com pancreatite após infecção viral (COVID-19), representando 1,3% da amostra e 01 pós-trauma abdominal (1,3%). Outras causas (pós-CPRE, medicamentos, hipercalcemia...) não foram constadas na amostra.

Dentre as comorbidades, hipertensão arterial sistêmica (n=22; 28,2) e diabetes mellitus (n=16; 20,5%) foram as mais prevalentes e um total de 40 pacientes não possuía nenhuma comorbidade documentada. Por outro lado, em relação a hábitos de vida, um número expressivo da amostra era alcoolista (n=58; 74,4%) e 23 pacientes eram tabagista, o que corresponde a 29,5%, além disso, no que tange ao uso de substâncias ilícitas, 02 pacientes faziam uso de cocaína (2,6%) e 01 de cannabis (1,3%). (Tabela 2)

**Tabela 2** – Antecedentes pessoais/patológicos dos pacientes e etiologia da pancreatite aguda não biliar (n=78). Salvador-Bahia. 2019-2020.

Variáveis analisadas (N=78)	n	(%)
<b>Comorbidades</b>		
Hipertensão Arterial	22	(28,2)
Diabetes Mellitus	16	(20,5)
Dislipidemia	4	(5,1)
Outras comorbidades	15	(19,2)
Sem comorbidades	40	(51,3)
<b>Hábitos de vida</b>		
Sedentarismo	4	(5,3)
Tabagismo	23	(29,5)
Álcool	58	(74,4)
Cannabis	1	(1,3)
Cocaína	2	(2,6)
Outras drogas ilícitas	2	(2,6)
Não informado	16	(20,5)
<b>Etiologia</b>		
Alcoólica	51	(65,4)
Hipertrigliceridemia	2	(2,6)
Infecção viral	1	(1,3)
Pós-trauma	1	(1,3)
Causa desconhecida	23	(29,5)
Outras causas	-	(0)

**FONTE:** prontuários eletrônicos do Hospital Municipal de Salvador

#### 5.4 Desfecho clínico e complicações

De 78 pacientes que foram admitidos, 01 não apresentava informações acerca do desfecho, dos 77 restantes, 71 apresentaram alta (92,2%) ao passo que 06 pacientes evoluíram para óbito durante a internação (7,8%). Além disso, durante a classificação conforme os critérios de Atlanta revisados em 2012, prevaleceu pacientes com pancreatite leve (n=55), representando cerca de 70,5%, ao passo que 14 pacientes evoluíram com pancreatite aguda moderadamente grave (17,9 %) e 09 pacientes com a forma grave da doença (11,5%).

No que se refere as complicações durante o período de internação, a mais prevalente foi a disfunção renal (n=8; 10,3%) seguida dos distúrbios hidroeletrólíticos (n=7; 9%). (Tabela 3)

**Tabela 3** – Desfecho, gravidade e principais complicações da pancreatite aguda não biliar (n=78). Salvador-Bahia. 2019-2020.

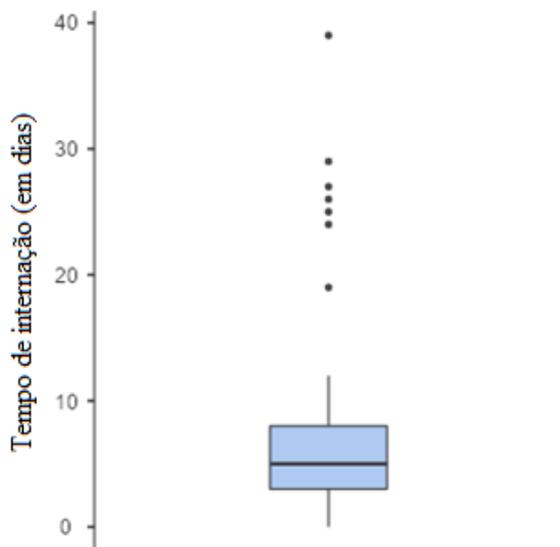
Variáveis analisadas (N=78)	n	(%)
<b>Desfecho*</b>		
Alta hospitalar	71	(92,2)
Óbito	6	(7,8)
<b>Gravidade</b>		
Leve	55	(70,5)
Moderadamente grave	14	(17,9)
Grave	9	(11,5)
<b>Complicações</b>		
Infecção do trato respiratório	4	(5,1)
Infecção do trato urinário	1	(1,3)
Disfunção renal/diálise	8	(10,3)
Distúrbios hidroeletrólíticos	7	(9,0)
Necrose pancreática pós-internação	3	(3,8)

**LEGENDA:**\*01 paciente não possuía informação acerca do desfecho, o que torna a porcentagem acima referente a um total de 77 pacientes.

**FONTE:** prontuários eletrônicos do Hospital Municipal de Salvador

O presente estudo ainda avaliou o tempo de internação dos pacientes que teve como mediana 5 (3-8) dias (Gráfico 1).

**Gráfico 1** – Tempo de internação dos pacientes com diagnóstico de pancreatite aguda não biliar (n=78). Salvador-Bahia. 2019-2020.



**FONTE:** prontuários eletrônicos do Hospital Municipal de Salvador

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo, buscou delinear o perfil epidemiológico das pancreatites não biliares em um hospital terciário da cidade de Salvador-BA, a média de idade encontrada nos pacientes recrutados foi de 45,5 anos, resultado similar ao encontrado em um perfil epidemiológico de pancreatite aguda realizado em Tocantins entre 2010-2019 em que a faixa etária mais acometida foi a de 40-49 anos (21,3%).<sup>32</sup> Esse resultado ainda é consistente com o estudo da epidemiologia global da PA de Petrov *et al.* que revela que a pancreatite afeta principalmente pacientes de meia-idade.<sup>1</sup>

Em relação a distribuição por sexo, na população escolhida por este estudo (pancreatites de etiologias não biliares) foi encontrada 76,9% do sexo masculino e 23,1% do sexo feminino, resultado esse que quando comparado com estudos acerca da pancreatite aguda (abrangendo todas as etiologias) se mostra próximo ao estudo de Patel *et al.* que de 120 pacientes com PA 73,3% foram homens e 26,6% mulheres e divergente com o estudo de Petrov *et al.* que afirma não há diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres.<sup>33,1</sup> O resultado encontrado no presente trabalho corrobora com a ideia que a etiologia influência diretamente na prevalência entre homens e mulheres, visto que a pancreatite aguda decorrente do álcool é mais comum em homens e a etiologia biliar em mulheres.<sup>13</sup> Desse modo, espera-se uma % maior do sexo masculino quando exclui a etiologia por cálculo da população analisada, exatamente como ocorreu nesse estudo.

No estudo de Martinez *et al.* realizado com 1424 pessoas, a cor mais prevalente foi parda (n=1021) representando 71,1% de todos os pacientes com PA avaliados, resultado esse que acaba destoando com o do presentes estudo que apesar da cor mais prevalente também ser parda, o valor correspondeu a apenas 20,5% de toda amostra.<sup>32</sup> Esse desbalanço pode ser explicado por uma porcentagem expressiva (76,9%) dos pacientes analisados não terem a cor/raça especificada no prontuário no momento da admissão, o que configura-se, infelizmente, como uma falha no estudo atual e uma realidade comum, sobretudo, na rede pública, dificultando a acurácia de estudos retrospectivos com análise de prontuários. Além disso, uma maior prevalência de pacientes pardos e pretos, deve-se a localização da pesquisa, haja vista que, pretos e pardos representam cerca de 82,8% da população de Salvador em 2018, segundo o IBGE.

O estudo de Hong *et al.* confirma que a obesidade não só se apresenta como um fator de risco para pancreatite aguda, pelo aumento da formação de cálculos, como também corrobora para um pior prognóstico da doença.<sup>34,13</sup> Nessa perspectiva, em um estudo realizado na Índia com 280 pacientes com pancreatite aguda, 46,8% apresentaram peso normal, 29,6% possuíam sobrepeso e 23,6% obesidade, desse modo, comparando com os 78 pacientes com pancreatite não biliar, população do estudo em questão, temos porcentagens similares de eutróficos (43,9%) e divergentes de sobrepeso (48,5%) e obesos (1,5%).<sup>35</sup> Uma redução acentuada no número de obesos, decorre, possivelmente, pelo fato da população desse estudo excluir causas biliares – que como foi visto possui uma relação maior com a obesidade pelo favorecimento da formação de cálculos por essa comorbidade.

No que se refere as etiologias, do total de 78 pacientes analisados nesse estudo 65,4% possuíam etiologia alcoólica, o que representa uma maior porcentagem se comparado aos estudos de pancreatite aguda (que inclui todas as etiologias), visto que a etiologia biliar tem um valor considerável na PA, tornando a causa alcóolica a segunda mais prevalente. Assim, como não existem estudos similares a este – avaliando apenas a amostra de causas não biliares – as (%) acabam divergindo. Dessa forma, nos estudos de Forsmark *et al.* e Tooulie *et al.* a etiologia alcoólica representou aproximadamente 30% de todos os casos de PA, ao passo que no estudo de Swaroop *et al.* correspondeu a 40%.<sup>10,31,6</sup> A hipertrigliceridemia, por sua vez, correspondeu a 2,6% das etiologias dos 78 pacientes, deste estudo, resultados bastante similares aos que foram encontrados nos estudo de Forsmark *et al.* e Fortson *et al.* Além disso, foi encontrado 01 paciente com pancreatite pós-trauma abdominal, o que corresponde a 1,3% da amostra (n=78), resultado equivalente ao estudo de Blanco *et al.* realizado no Japão que constatou uma porcentagem de < 2 para etiologia traumática.<sup>31</sup> A causa infecciosa também foi encontrada em 01 paciente após o diagnóstico de COVID-19, correspondendo a 1,3% da amostra deste estudo, resultado símile ao encontrado no estudo de Forsmark *et al.*<sup>36</sup> Por fim, 29,5% (n=23) dos casos não tiveram a causa da pancreatite esclarecida, mesmo após a realização de exames complementares, resultado bastante próximo ao encontrado em um estudo italiano realizado com 127 pacientes com diagnóstico de pancreatite aguda, no qual em 28% (n=35) da amostra a causa permaneceu desconhecida mesmo após a rotina de investigação, o que inclui história completa, estudo laboratorial e exames de imagem

adicionais.<sup>37</sup> Por outro lado os estudos de Toouli *et al.* e Kim *et al.* encontram (%) ligeiramente menores.<sup>10,38</sup>

No momento da admissão hospitalar 11,5% dos pacientes com pancreatite não biliar (n=9) foram classificados conforme a atualização de 2012 do consenso internacional de Atlanta como grave, resultado condizente ao encontrado no estudo de 2017 de Dijik *at al.* e inferior ao encontrado no estudo de Neri *et al.* realizado com 275 pacientes com pancreatite aguda biliar, no qual 60 (21,7%) pacientes tiveram a forma grave da doença.<sup>39,7,40</sup> No estudo de Swaroop *et al.* 20% dos pacientes tiveram insuficiência orgânica persistente, por mais de 48 horas, ao passo que no estudo de Beger *et al.* esse número foi ligeiramente maior.<sup>41,6</sup> Essa divergência pode ser explicada pelo fato que o presente estudo avaliou a gravidade, através dos critérios de Atlanta, durante a admissão do paciente e alguns desses evoluíram algumas horas/dias após para forma mais grave da patologia.

No que concerne ao desfecho clínico, 06 pacientes evoluíram para óbito, o que representa 7,8% da amostra de pacientes com etiologia não biliar, esse resultado foi bem símile ao um estudo escocês que encontrou uma mortalidade de 7,5%.<sup>42</sup> Por outro lado, um estudo realizado na China com 1976 pacientes encontrou uma porcentagem ligeiramente maior de 11,8 enquanto um estudo realizado na Alemanha com 602 pacientes com pancreatite verificou uma mortalidade de 6,1%.<sup>43,44</sup>

Dentre as limitações do presente estudo, pode-se pontuar seu caráter retrospectivo, baseando-se, portanto, na análise de prontuários, que por muitas vezes encontravam-se incompletos e/ou mal redigidos, o que acabou por limitar o estudo. A amostra por conveniência com um pequeno número de participantes também é um fator limitante já que torna o estudo vulnerável ao viés de seleção.

## **7 CONCLUSÃO**

Após os resultados deste estudo, é possível notar que o perfil epidemiológico dos pacientes com pancreatite aguda não biliar admitidos no Hospital Municipal de Salvador, no período

entre janeiro de 2019 a dezembro de 2020, é composto predominantemente por homens, com média de idade de 45,5 anos, pardos, eutróficos, com etiologia alcoólica da doença. A forma leve da patologia foi a mais prevalente e a maior parte da amostra evoluiu para alta hospitalar.

Desse modo, a grande incidência da patologia, os elevados custos que envolve essa enfermidade e as lacunas ainda presentes na literatura evidenciam a importância de haver investigações mais criteriosas, a partir estudos prospectivos e com maior tempo de seguimento, avaliando, sobretudo as etiologias menos comuns, que tornam o diagnóstico dessa doença um grande desafio.

## REFERÊNCIAS

1. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(3):175–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
2. Sendler M, Algül H. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Internist*. 2021;62(10):1034–43.
3. Sendler M, Mayerle J, Lerch MM. Necrosis, Apoptosis, Necroptosis, Pyroptosis: It Matters How Acinar Cells Die During Pancreatitis. *Cmgh* [Internet]. 2016;2(4):407–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.05.007>
4. Saluja AK, Sengupta A, Steer L, Saluja AK, Sengupta A. necrosis , and apoptosis. 2018;
5. Gukovskaya AS, Gukovsky I. Which way to die: The regulation of acinar cell death in pancreatitis by mitochondria, calcium, and reactive oxygen species. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1876–80.
6. Tates NTHEUNS, Ap OFTHE. Severe Acute Pancreatitis. 2013;291(23):2865–8.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11.
8. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: How many categories make sense. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(1):74–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.597>
9. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: A case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis.” *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):710–5.
10. Toouli J, Bassi C, Telford J, Freeny P. Guidelines Pancreatitis Aguda 2002. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2002;17:1–25. Available from: <papers://d55905fe-9b37-4a1d-b1da-1e391d512486/Paper/p320>
11. Physiology A, Evaluation CH. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. 2022;2022–44.
12. Bank S, Indaram A. Causes of Acute and Recurrent Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(3):571–89.
13. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;144(6):1252–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>
14. Saligram S, Lo D, Saul M, Yadav D. Analyses of Hospital Administrative Data That Use Diagnosis Codes Overestimate the Cases of Acute Pancreatitis. 2012;805–11.
15. Garg PK. Chronic Pancreatitis in India and Asia. 2012;118–24.
16. States U. Epidemiology of Alcohol-Related Liver and Pancreatic Disease in the United States. 2008;168(6):649–56.

17. Pandol SJ, Lugea A, Mareninova OA, Smoot D, Gorelick FS, Gukovskaya AS, et al. Investigating the Pathobiology of Alcoholic Pancreatitis. 2011;35(5):830–7.
18. Group W, Apa IAP, Pancreatitis A. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 SUPPL. 2):1–15.
19. Ignjatouić S, Majkić-Singh N, Radenković D, Guozdenović M, Mitrović M. Diagnosis, assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Jugosl Med Biohemija*. 2004;23(3):229–33.
20. Wilson C, Imrie CW. Deaths from acute pancreatitis: why do we miss the diagnosis so frequently? *Int J Pancreatol*. 1988;3(4):273–81.
21. Ueckert DN. A historical perspective. *Brush Manag Past, Present Futur*. 2004;38(4):99–120.
22. Navarro S. Historical review of our knowledge of acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;41(2):143.e1-143.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.11.004>
23. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(7):1951-1968.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>
24. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-ytter Y, Barkun AN. Aga section. 2018;1096–101.
25. Banks PA, Freeman ML, Committee P. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. 2006;(13):2379–400.
26. Pancreatitis A. operation; form,. :132–42.
27. Rocha FG, Balakrishnan A, Ashley SW, Clancy TE. A historic perspective on the contributions of surgeons to the understanding of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2008;196(3):442–9.
28. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(1):254-272.e11. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
29. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9988):85–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8)
30. Apte M V., Wilson JS, Korsten MA, McCaughan GW, Haber PS, Pirola RC. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes. *Gut*. 1995;36(2):287–93.
31. Del Vecchio Blanco G, Gesuale C, Varanese M, Monteleone G, Paoluzi OA. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin J Gastroenterol* [Internet]. 2019;12(6):511–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00987-7>
32. Joe E, Martinez J, Jesus M De, Filgueira P. Artigo original perfil epidemiológico das internações por pancreatite aguda no estado do tocantins entre 2010 e 2019

- epidemiological profile of hospitalizations for acute pancreatitis in the state of Tocantins between 2010 and 2019. 2022;9(2):10–3.
33. M. L. Patel, Radhey Shyam,1 Virendra Atam, Harish Bharti, Rekha Sachan 2 and Anit Parihar3. Clinical Profile, Etiology, and Outcome of Acute Pancreatitis: Experience at a Tertiary Care Center. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9383023/>
  34. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(12):1136–43.
  35. Thandassery RB, Appasani S, Yadav TD, Dutta U, Indrajit A, Singh K, et al. Implementation of the Asia-Pacific guidelines of obesity classification on the APACHE-O scoring system and its role in the prediction of outcomes of acute pancreatitis: A study from India. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1316–21.
  36. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. C. Forsmark. Acute pancreatitis. *NEJM* 2016. Vol 375. Issue 20 pag 1972-1981. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1972–81.
  37. Del Vecchio Blanco G, Gesuale C, Giannarelli D, Varanese M, Fiume D, Monteleone G, et al. Idiopathic acute pancreatitis: a single-center investigation of clinical and biochemical features. *Intern Emerg Med [Internet].* 2021;16(1):93–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02316-0>
  38. Kim HJ, Kim MH, Bae JS, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Idiopathic acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37(3):238–50.
  39. Vincenzo Neri, Antonio Ambrosi, Alberto Fersini, Nicola Tartaglia, Francesco Lapolla IF. Severe acute pancreatitis: clinical forms of different gravity. 2013; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449167/>
  40. Dijk SM Van, Hallensleben ND, Santvoort HC Van, Fockens P, Goor H Van, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis : recent advances through randomised trials. 2024;2024–32.
  41. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis : Clinical course and management. 2007;13(38):5043–51.
  42. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg.* 1999;86(10):1302–5.
  43. Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, et al. Severe acute pancreatitis in China: Etiology and mortality on 1976 patients. *Pancreas.* 2007;35(3):232–7.
  44. P G Lankisch 1, S Burchard-Reckert, M Petersen, D Lehnick, C A Schirren, H Köhler, F Stöckmann, H J Peiper WC. Morbidity and mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980-1994.