

PANCREATITE AGUDA

Análise de 91 casos consecutivos (1988-1991) com breve revisão da literatura

ANTÓNIO MILHEIRO, ARMANDO MEDEIROS,
F. CASTRO E SOUSA

Serviço de Cirurgia III. Hospitais da Universidade de Coimbra. Faculdade de Medicina de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

A pancreatite aguda (PA) continua a ser tema de acesas controvérsias principalmente no que diz respeito à sua etiologia, patogenia e terapêutica. A apresenta-se um estudo retrospectivo que englobou 91 pacientes com PA internados consecutivamente num Serviço de Cirurgia. Trataram-se 50 mulheres e 41 homens com uma idade média de 59 ± 19 anos. A etiologia foi atribuída à litíase biliar ($n=54$), alcoolismo ($n=22$), CPRE e traumatismo; 14 situações foram consideradas idiopáticas. Os sintomas e sinais mais frequentes foram a dor, vômitos, defesa abdominal, icterícia e febre. O número médio de critérios de Ranson foi de $3 \pm 1,5$ e 29 pacientes (31%) apresentavam um número superior a três critérios. A terapêutica inicial foi exclusivamente médica em 84 doentes (92%) e sete foram operados na admissão (quadro de ventre agudo em quatro, shock séptico em dois e litíase da via biliar principal noutra). A mortalidade foi de 11% ($n=10$) e, em 24 doentes (26%), registaram-se complicações da PA. A maioria dos pacientes (80%) iniciou alimentação oral sete dias após a admissão. O número médio de critérios de Ranson dos pacientes que faleceram foi de $5,4 \pm 1,6$ enquanto que dos que sobreviveram foi de $2,8 \pm 1,3$ ($p < 0,001$). O follow-up permitiu verificar que se registou recidiva da PA em 5,5% dos casos ($n=5$).

SUMMARY

Acute Pancreatitis - A Study of 91 patients with review of the literature

Acute pancreatitis (AP) remains a subject of great controversy from the standpoint of its aetiology, pathogeny and treatment. We present a study of 91 patients with AP consecutively admitted to a surgical ward. 50 women and 41 men with a mean age of 59 ± 19 years were treated. The aetiology of AP was attributed to gallstones in 54 patients, alcohol in 22, ERPC and trauma; in 14 patients the aetiology was considered idiopathic. The most frequent signs and symptoms were pain, vomiting, abdominal tenderness, jaundice and fever. The mean number of Ranson's prognostic criteria was 3 ± 1.5 and 29 patients (31%) had more than three. Initial management was conservative in 84 patients (92.3%) and seven were operated on admission (acute abdomen in four, septic shock in two and common duct obstruction in another). Mortality rate was 11% ($n=10$) and in 24 patients (26.3%) there were complications of AP. Most of the patients (80%) began oral feeding a week after admission. The mean number of Ranson's criteria of patients deceased was 5.4 ± 1.6 and of those who survived was 2.8 ± 1.3 ($p < 0.001$). Follow-up of patients allowed us to see that in five (5.5%) there was a relapse of AP.

INTRODUÇÃO

O termo pancreatite aguda (PA) abrange uma variedade de alterações patológicas que vão desde um ligeiro edema intersticial até à necrose hemorrágica grave. Tam-

bém o quadro clínico é variável. Pode ser leve, correspondendo a uma crise de PA auto-limitada, com recuperação e normalização clínica e biológica em menos de 10 dias, o que acontece, felizmente, na maioria dos casos. No entanto, cerca de 10% a 15% dos pacientes desenvol-

verão uma PA grave, necrosante ou hemorrágica, que condiciona mortalidade e morbidade significativas apesar das medidas terapêuticas instituídas. Como não se conhece o processo patogénico que leva à lesão das células acinares²⁶ também não possuímos, por enquanto, um tratamento específico capaz de reverter os casos graves de PA. Nos últimos 25 anos, a mortalidade associada à PA diminuiu de 25% para 5%^{89,97}, aproximadamente. Na maioria das séries o consumo excessivo de álcool e a litíase biliar são factores etiológicos implicados no desencadear de 90% dos casos de P.A.^{1,16,39,49,54,80}. A sua incidência tem aumentado progressivamente, nomeadamente no Reino Unido^{10,24,105,107} e na Dinamarca^{68,75}. Os doseamentos da amilase sérica e urinária, embora não completamente específicos, continuam a ser os exames mais utilizados na confirmação do diagnóstico de PA na prática clínica^{9,25,26}. No entanto o grau de elevação da amilase não se correlaciona com a gravidade da doença¹¹⁶. Para identificar o grupo de doentes (cerca de 25%) com um episódio grave e potencialmente letal desenvolveram-se critérios e sistemas prognósticos sendo os mais correntemente utilizados os de Ranson, Imrie e APACHE II^{23,51,58,89}. A TAC com administração de contraste IV^{29,46} pode também ajudar a diferenciar as formas leves das mais graves embora pareça adiantar pouco em relação aos referidos sistemas⁶³.

É habitualmente aceite que o papel da cirurgia na PA se limita aos casos de diagnóstico incerto, àqueles em que existe uma deterioração clínica progressiva apesar dum tratamento médico correcto, ao tratamento da litíase biliar e às complicações sépticas (abscesso pancreático, pseudoquisto infectado).

Com o objectivo de avaliar os resultados do tratamento efectuado, verificar quais as complicações da pancreatite aguda mais frequentes entre nós e os métodos utilizados para as resolver analisamos retrospectivamente um grupo de pacientes internados consecutivamente com o diagnóstico de PA, durante um período de cinco anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à análise de 91 casos consecutivos, internados com o diagnóstico de pancreatite aguda (PA), entre 1988 e 1991. Como critérios para o diagnóstico da PA utilizaram-se o clínico e o laboratorial (doseamento da amilase sérica e sanguínea) sendo considerados diagnósticos de PA valores de amilase > 100 U/l e/ou de amilásúria > 1000 U/l. Foram tratadas 50 mulheres e 41 homens (fig. 1), com a idade média de 59±19 (19-92) anos. As mulheres apresentavam uma idade média de 63,5±17 (25-92) anos e os homens de 53,7±20 (19-84) (p<0,001). A maioria dos pacientes (n=65) tinha idade superior a 50 anos (71,4%) e 30,7% (n=28) situavam-se no escalão etário acima dos 70 anos (fig. 2). O tempo de evolução da doença até ao início do tratamento foi, em média, de 1,7±2,5 dias. Dezoito pacientes (20%) recorreram à urgência 48 horas ou mais, após o início dos sintomas. A etiologia foi atribuída a litíase biliar em 54 casos (59,3%), alcoolismo em 22 (24%), CPRE (1%) e traumatismo (1%); 14,3% das situações foram consideradas idiopáticas (Quadro 1).

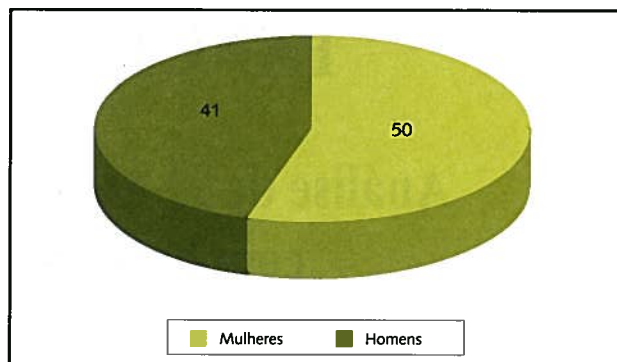


Fig. 1 - Distribuição por sexos

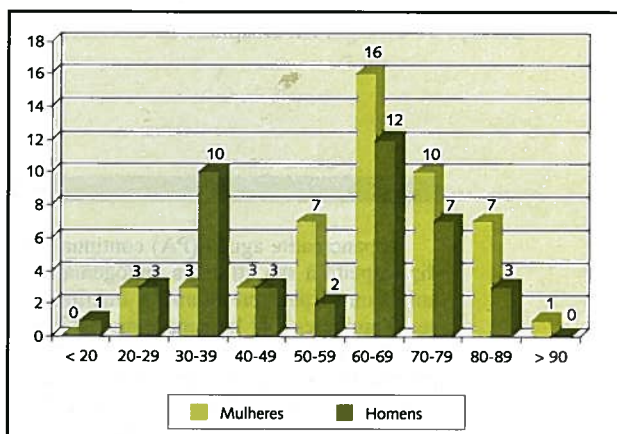


Fig. 2 - Escalões Etários

Quadro 1 - Etiologia

	Nº	(%)
Litíase Biliar	54	(59,3%)
Alcoolismo	22	(24%)
Idiopática	13	(14,3%)
CPRE	1	(1%)
Traumatismo	1	(1%)

Três pacientes apresentavam dislipidemia mas em dois estava associada a alcoolismo e noutra a litíase biliar pelo que não considerámos este factor etiológico em separado. A PA tendo como causa a litíase da vesícula teve incidência significativa nas mulheres: 36 casos versus 18 do sexo masculino, enquanto que o alcoolismo foi mais frequente nos homens: 19 versus três (p=0,0002) (fig. 3). Os sintomas e sinais mais frequentes foram a dor (100%), vômitos (70%), defesa abdominal (34%), icterícia (29%) e febre (25%) (Quadro 2). Na altura da admissão os valores médios da bilirrubina total foram de 2,77±2,88 (0,1-14) mg/dl; da TGO de 202±216 (11-1230) U/l; da fosfatase alcalina de 126±125 (15-572) U/l; da LDH de 863±1133(200-10106) U/l; da glicemia de 159±66 (85-448) mg/dl; da albumina de 3,8±0,7 (1,4-5,5) g/dl; dos leucócitos de 13500±4978 (5800-25700). A PO2 48 horas após a admissão era, em média, de 71,4±13,5 (50,2-108,6) mmHg. Os valores médios da alfa-amilase

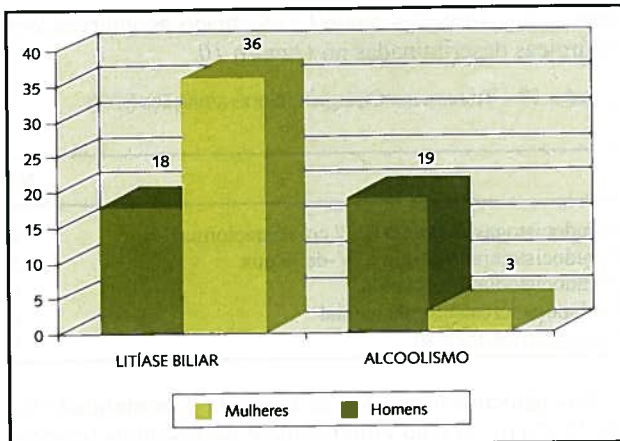


Fig. 3 - Etiologia

Quadro 2 - Sintomas e Sinais

SINTOMAS		SINAIS	
Dor abdominal	100,0%	Dor à palpação	98,0%
(com irradiação - 45,0%)		Defesa abdominal	34,0%
Vômitos e náuseas	69,2%	Distensão abdominal	30,0%
		Icterícia	28,6%
		Febre	25,3%

sérica e urinária, na data da admissão, foram de 2242 ± 2698 U/l e 13465 ± 20672 U/l, respectivamente. Em 63% dos doentes a amilase era superior a 1200 UI/l e em 85% a amilase ultrapassou aquele valor. O número de critérios de Ranson foi, em média, de $3 \pm 1,5$ e 31% (n=29) dos pacientes apresentavam um número de critérios superior a três (Quadro 3). Existia história de episódios anteriores de PA em 18 pacientes (20%), quatro já tinham sido colecistectomizados e um apresentava história de drenagem de abscesso pancreático, cinco anos antes. Em 27 doentes (30%) existiam outras doenças associadas sendo as mais frequentes a diabetes mellitus e a hipertensão arterial (em sete), a doença pulmonar obstrutiva crônica (em quatro), a pneumonia (em três) (Quadro 4). Como meios de diagnóstico imagiológico utilizaram-se a radiografia do tórax, a radiografia simples do abdômen e a ecografia em todos os casos (Quadro 5); a TAC foi utilizada 14 vezes, a CPRE em 12, a radiografia gastroduodenal em seis e a angiografia em quatro. Num paciente em quem se suspeitava a ocorrência de embolia pulmonar (TEP) efectuou-se uma angiografia pulmonar e noutro, com PA traumática, uma fistulografia.

Quadro 3 - Critérios de Ranson

Nº Critérios	Nº Pacientes
≤ 3	62
> 3	29

(nº médio de critérios: $3 \pm 1,5$)

diagnóstico imagiológico utilizaram-se a radiografia do tórax, a radiografia simples do abdômen e a ecografia em todos os casos (Quadro 5); a TAC foi utilizada 14 vezes, a CPRE em 12, a radiografia gastroduodenal em seis e a angiografia em quatro. Num paciente em quem se suspeitava a ocorrência de embolia pulmonar (TEP) efectuou-se uma angiografia pulmonar e noutro, com PA traumática, uma fistulografia.

Quadro 4 - Doenças Associadas (N=27 - 30%)

DOENÇAS	Nº
Endocrino-metabólicas (Diabetes mellitus- 7; Dislipidemia- 3; Obesidade- 2; Hipertiróidismo- 1)	12
Aparelho respiratório (DPOC- 4; Pneumonia- 3; Neoplasia do pulmão- 1)	8
Aparelho cardiovascular (HTA- 7; Insuficiência cardíaca- 2; AVC- 1; Fibrilhação auricular - 1)	7

Quadro 5 - Imagiologia

	Nº doentes	(%)
Radiografia simples do abdômen	91	(100%)
Radiografia do tórax	91	(100%)
Ecografia	91	(100%)
TAC	14	(15,4%)
CPRE	12	(13,3%)
Rx gastroduodenal	6	(6,6%)
Angiografia t. celíaco e mes. super.	4	(4,4%)
Angiografia pulmonar	1	
Fistulografia	1	

A terapêutica inicial foi exclusivamente médica em 84 pacientes (92,3%). Consistiu em jejum absoluto, aspiração naso-gástrica, administração de antagonistas dos receptores H_2 , analgésicos não opiáceos e hidratação com correcção dos desequilíbrios hidro-electrolítico e/ou ácido-básico.

RESULTADOS

A mortalidade foi de 11% (n=10) (Quadro 6), três no pós-operatório e sete a quem foi instituída apenas terapêutica médica. Cinco destes doentes foram-nos referenciados, provenientes doutros hospitais, em estados gravíssimos de falência multissistémica, shock, insuficiência respiratória, coma e desidratação, nos quais as medidas terapêuticas reanimadoras não surtiram efeito. A mortalidade nos pacientes com idade ≥ 70 anos foi de 17,8% enquanto que essa taxa foi de 8% naqueles com idade inferior a 70 anos ($p < 0,05$).

A maioria dos pacientes (80%) iniciou alimentação oral oito dias após a admissão. Em 24 pacientes (26,3%) registaram-se complicações da PA. Complicações locais

Quadro 6 - Mortalidade

	Nº de Doentes	Critérios de Ranson	Mortalidade Nº (%)
Tratamento médico	49	$3 \pm 1,7$	7 (14,3%)
Tratamento médico + cirúrgico	35	$3 \pm 1,5$	1 (2,8%)
Tratamento cirúrgico na admissão	7	$5 \pm 1,3$	2 (28,6%)
TOTAL	91	$3 \pm 1,5$	10 (11%)

em 18 (*Quadro 7*): pseudoquistos (n=12), abscesso pancreático (n=2), fleimão pancreático (n=2), necrose pancreática e derrame pleural. Complicações sistêmicas em seis: síndrome de disfunção orgânica múltipla (n=3), insuficiência respiratória, insuficiência renal e shock séptico.

Quadro 7 – Complicações da Pancreatite Aguda

Complicações locais	(18)	Complicações gerais	(6)
Pseudoquisto	12	Falência multissistêmica	3
Abscesso	2	Insuf. respiratória	1
Fleimão	2	Insuf. renal	1
Necrose pancreática	1	Shock séptico	1
Derrame pleural	1		

Sete doentes foram operados na urgência. A indicação para a terapêutica cirúrgica urgente foi, em quatro, a existência de um quadro de ventre agudo com diagnóstico incerto; quadro de shock séptico por necrose pancreática, em dois; litíase da via biliar principal (vbp), noutro. Foram as seguintes as intervenções cirúrgicas efectuadas nesses pacientes (*Quadro 8*): laparotomia explora-

Quadro 8 – Tratamento Cirúrgico - Pacientes operados na admissão

	Nº
Laparotomia exploradora + drenagem	3
Laparotomia exploradora + necrosectomia + drenagem	2
Laparotomia exploradora + colecistectomia	1
Laparotomia exploradora + colecistectomia + coledocolitotomia + drenagem com tubo Kehr	1
TOTAL	7

dora+drenagem em três, colecistectomia, colecistectomia+ drenagem da vbp c/ tubo de Kehr, laparotomia exploradora+ necrosectomia+ drenagem, laparotomia exploradora+desbridamento retroperitoneal+drenagem. Além destes casos foram operados no mesmo internamento 25 pacientes (27,4%); dez foram-no posteriormente. Dos 35 doentes operados electivamente, em 27 existia litíase biliar. No *Quadro 9* podemos observar o tratamento cirúrgico efectuado. Oito pacientes apresenta-

Quadro 9 – Tratamento Cirúrgico Litíase Biliar Associada (n=27)

	Nº
Colecistectomia	18
Colecistectomia + coledocotomia + drenagem c/ tubo Kehr	4
Colecistectomia + coledocolitotomia + drenagem com tubo Kehr	1
Colecistectomia + coledocolitotomia + esfinteroplastia	1
Colecistectomia + coledocoduodenostomia L-L	1
Colecistectomia + hepaticojejunostomia c/ Y-de Roux	1
Colecistectomia + drenagem externa de pseudoquisto infectado	1

vam outras situações tendo-se efectuado as intervenções cirúrgicas discriminadas no *Quadro 10*.

Quadro 10 – Tratamento Cirúrgico, outras situações (n=8)

	Nº
Pseudocistogastrostomia (2 c/ colecistectomia)	3
Pseudocistojejunostomia c/ Y-de -Roux	2
Pseudocistoduodenostomia	1
Esplenopancreatectomia caudal	1
Drenagem de abscesso	1

Nos pacientes operados na urgência a mortalidade foi de 28,6% (n=2) e no grupo a quem foi instituída terapêutica médica inicial seguida de intervenção cirúrgica (na maioria colecistectomias), a mortalidade foi de 2,8% (n=1) (p<0,05) (*Quadro 6*).

Registaram-se complicações pós-operatórias em oito doentes (20,5%). As mais frequentes foram as infecciosas (sete casos) e registaram-se fístulas em dois casos (*Quadro 11*).

Quadro 11 – Morbilidade Operatória (20,5%)

	Nº
1. Cirurgia na admissão (n=7):	
Infeção da ferida operatória+fístula enteral	1
Infeção da ferida operatória	1
2. Cirurgia programada (n= 35)	
Infeção da ferida operatória	4
Infeção do trajecto dos drenos	1
Fístula pancreática	1
TOTAL	8

O nº médio de critérios de Ranson nos pacientes que faleceram foi de 5,4±1,6, tendo sido de 2,8±1,3 naqueles em que a doença teve uma evolução favorável (p<0,001). Em 29 pacientes com um número de critérios de Ranson superior a três registou-se 31% (n=9) de mortalidade, enquanto que esta foi de 1,6% nos 62 doentes com um número de critérios ≤ 3 (p=0,0009). O tempo de hospitalização pós-operatória foi, em média, de 14±12 dias. No entanto nos casos com litíase biliar associada (n=32) esse tempo foi de 11±6 dias e de 27±21 dias nas outras situações (p<0,001). O follow-up dos pacientes permitiu verificar que se registou recidiva da PA em 5,5% dos casos (n=5).

DISCUSSÃO

A patogénese da PA é ainda pouco clara¹¹⁵ pois não se conhecem os mecanismos que levam à rotura dos acinos pancreáticos e à libertação das enzimas activadas para o parênquima da glândula⁸⁶. De entre as teorias patogénicas as que parecem ter uma maior aceitação são o refluxo duodenopancreático, a obstrução da papila e a hipersecreção pancreática¹¹⁵, embora nenhuma pareça ser suficiente para explicar todos os eventos. Claude Bernard,

em 1856, publicou um estudo em que provocou pancreatite aguda através de injeção retrógrada de bilis e azeite no canal pancreático⁸. Estudos recentes sugerem que uma anomalia no transporte intracelular e secreção de proteínas enzimáticas tem um papel importante na evolução da PA¹⁰¹ e é sabido que 90% das proteínas sintetizadas na célula pancreática são enzimas destinadas a ser segregadas para o espaço ductal⁸². A manifestação local mais comum na PA é a congestão da glândula com edema⁷⁷; na maioria dos doentes, este edema resolve com o tempo e o pâncreas parece quase normal seis a oito semanas depois. No entanto, em alguns doentes, ocorre necrose da glândula e hemorragia⁸³.

As manifestações sistêmicas da PA (insuficiência respiratória, depressão do miocárdio, insuficiência renal) são devidas, ao que parece, à acção das enzimas proteolíticas (tripsina, elastase) que são absorvidas a partir do peritонеu ou que entram na circulação sistémica pela veia porta e linfáticos⁵⁹. Os pacientes com PA têm um excesso de líquido no espaço extravascular pulmonar¹⁷. Esta forma de edema pulmonar não cardiogénico parece ser secundária à lesão da membrana dos capilares alveolares pelos radicais livres de oxigénio, que aumentam a permeabilidade daquela⁹⁵. A fosfolipase pode contribuir deprimindo ou inibindo a síntese dos fosfolípidos pulmonares, que são componentes da membrana da célula alveolar e do surfactante pulmonar⁴². A existência de uma elevada taxa de triglicérides e a sua fragmentação em ácidos gordos livres está também implicada nas lesões pulmonares induzidas pela PA⁵⁶. As complicações cardíacas são secundárias a uma diminuição do volume intravascular de que resulta hipovolemia e diminuição do preenchimento cardíaco^{5,48}. No entanto, alguns doentes apresentam insuficiência circulatória apesar de terem um volume circulante adequado. A depressão da função cardíaca pode, nestes casos, ser causada por um factor depressor do miocárdio⁶² ou por metabolitos reactivos do oxigénio²⁰. A insuficiência renal que ocorre na PA é geralmente de origem pré-renal, como resultado da diminuição do volume intravascular, mas pode existir na ausência de hipotensão devido a vasoconstrição renal¹¹⁴. A hipocalcemia da PA é devida não só a sequestro em áreas de necrose gorda mas também à hipalbuminemia⁵⁰, à secreção inadequada de paratormona⁹², ou à relativa hiperglucagonemia³².

A litíase biliar parece ser a principal causa da PA em Portugal como o provam, além do presente estudo, outros também relativamente recentes^{19,31,100}. Foi essencialmente no sexo feminino que se evidenciou o predomínio da etiologia biliar, enquanto que no masculino a causa é principalmente o álcool, facto também observado por outros autores^{31,68,100}. Não se registaram neste grupo pacientes com PA pós-operatória, hiperparatiroidismo, ou induzida por fármacos (p.e., azatioprina, tiazidas, furosemido, tetraciclina, estrogéneos, esteróides, etc...). O grupo de situações a que atribuímos etiologia idiopática constituiu 14,3% dos casos na nossa série. Outros autores têm um maior número de casos descritos com, por exemplo, taxas de 16,6%⁶⁵, 23%²⁴, 34,5%¹⁰⁹, ou 35,5%⁵³. Este grupo representa a nossa incapacidade para identificar outros factores etiológicos: infecções

virais, isquémia, etc. Estudos clínicos e experimentais demonstraram que a PA pode ser iniciada pela ocorrência de hipertrigliceridemia^{16,93}, embora o mecanismo desta associação seja desconhecido. Uma hipótese é a libertação local de ácidos gordos livres citotóxicos induzida pela lipase pancreática⁴³. Em três pacientes da nossa série foi identificada uma dislipidemia. Como estava associada a alcoolismo em dois e a litíase biliar noutro não a considerámos como factor etiológico isolado. Estudos recentes tendem a considerar a obesidade como um factor prognóstico na PA³⁸: a extensão da necrose envolvendo o tecido peripancreático seria aumentada por excesso de depósitos de gordura peripancreática em pacientes obesos. Este ponto de vista é apoiado pela ocorrência de uma maior incidência de importante e extensa necrose peripancreática⁷⁶ e de complicações sistémicas^{60,85} em doentes com excesso de peso. Neste trabalho não tivemos oportunidade de estudar este factor.

A maioria dos autores aceita que o aumento de quatro vezes o valor normal da amilase sérica (> 1200 UI/l) seja diagnóstico de PA nos pacientes com dor abdominal aguda^{52,69,116}. Essa é também a nossa convicção embora saibamos que existem outras situações abdominais agudas (perfuração de víscera oca, traumatismos, oclusão intestinal, enfarte intestinal, etc) responsáveis por aumentos da amilase sérica, assim como alterações metabólicas (hipotermia, cetoacidose diabética, uremia...) e o mesmo acontece com outras situações médicas (insuficiência renal, doenças das glândulas salivares, cetoacidose diabética, etc.) que podem causar hiperamilasemia transitória^{45,106}. Na casuística apresentada apenas em 63% dos doentes o valor da amilase sérica ultrapassava os 1200 UI/l enquanto que em 85% das situações a amilase urinária ultrapassava esse valor. Este facto ocorreu também noutros estudos¹⁰⁰ e pode explicar-se pela existência de uma elevada percentagem de pancreatites graves (32%) e de casos que nos chegaram tardiamente (20% com início da sintomatologia há mais de 48 horas). É sabido que os valores da amilase sérica apenas se começam a elevar 2-12 horas após o início do processo e que retornam ao normal em 3-6 dias ou mesmo mais precocemente^{15,111,116,122}.

Permanece controverso o tema da selecção de doentes e do tempo óptimo para a realização da TAC. Apesar de possuir uma boa sensibilidade para o diagnóstico de PA⁶⁴, a TAC parece não ser superior, por exemplo, aos critérios modificados de Glasgow, na previsão da gravidade de uma crise de PA^{14,64}. Este exame continua a ser, no entanto, o método diagnóstico mais importante e exacto na determinação da extensão da necrose pancreática⁴⁰ e é, sem dúvida, útil para identificar as complicações pancreáticas locais⁹⁶. Segundo alguns autores a realização de TAC por rotina parece não se justificar⁶⁵ pois a natureza benigna da maioria dos casos da PA pode prever-se utilizando os critérios clínicos e bioquímicos existentes e já referidos. A nossa maneira de proceder foi, como propõem os autores referidos, a de efectuar a TAC num grupo seleccionado de doentes de risco, baseados nos critérios prognósticos de Ranson.

Apesar de a maior parte dos doentes com PA recuperar com o tratamento convencional, em cinco a 26% desenvol-

vem-se complicações graves ou letais^{2,21,39,66,79,84,108,112}. Têm-se utilizado alguns sistemas prognósticos para identificar este grupo de doentes de risco no sentido de lhes proporcionar tratamento especial em unidades de cuidados intensivos. Os mais utilizados são os sinais de prognóstico de Ranson^{88,89} e o sistema APACHE II¹¹⁷. Na nossa experiência o sistema de Ranson demonstrou ter uma boa correlação prognóstica com a evolução da PA; de facto, o número médio de critérios de Ranson dos pacientes que faleceram ($5,4 \pm 1,6$) foi significativamente superior ao dos que sobreviveram $2,8 \pm 1,3$ ($p < 0,001$), sendo a mortalidade nos doentes com um número de critérios > 3 , de 31%, enquanto que naqueles com ≤ 3 critérios foi de 1,6% ($p = 0,0009$).

Nos últimos 25 anos, a mortalidade associada com a PA diminuiu de 25% para 5%^{89,97}, aproximadamente. Enquanto alguns Autores registam taxas de 7,5% (Castro e Sousa e col., 1987)¹⁰⁰, 8%⁶⁸, 11% (presente estudo), 12,9%⁵³, outros chegam a 20,2% (Trapnell)¹⁰⁹. Registe-se que alguns dos pacientes que faleceram foram-nos referenciados em estados avançados de síndrome de disfunção orgânica, em que as medidas terapêuticas de reanimação não lograram qualquer êxito. A principal causa de morte no quadro de PA grave é a sepsis¹¹⁸. Vários trabalhos demonstraram que a endotoxemia é frequente na PA grave^{36,57}. Podemos encontrar níveis reduzidos de células CD4-positivas (linfócitos T-helper) nesses doentes além de outros marcadores de exposição recente às endotoxinas. Estas anomalias podem constituir um alvo potencial para a terapêutica de imunomodulação. Os linfócitos T, CD4-positivos, são a principal fonte da citocina IL-2, que é em parte responsável por uma variedade de respostas imunitárias celulares^{71,94,102}. Curley, McMahon e col. (1993) demonstraram anomalias imunológicas em doentes com PA e alterações imunitárias semelhantes às que se encontram após queimaduras, traumatismos e agressão cirúrgica²⁸. Por outro lado, o aumento da IL-6 está relacionado com a gravidade e consequentes complicações da PA¹²⁰ e sabe-se que se correlaciona com a magnitude das lesões tissulares²⁷. A administração de IL-2⁴⁷, inibidores da ciclo-oxigenase³⁴, e de anticorpos monoclonais anti-endotoxinas¹²¹, ou contra as citocinas com ela relacionadas⁷⁰, pode ser útil no tratamento de doentes com PA grave associada a compromisso da função de imunidade celular, evitando as elevadas taxas de complicações sépticas e a morte. Infelizmente não nos foi possível neste estudo retrospectivo avaliar estes parâmetros.

O papel da cirurgia na PA é também tema de acesas controversias. A sua utilização como forma inicial de tratamento está hoje em dia proscrita dada a morbilidade e mortalidade que daí resulta. No entanto, a necessidade de efectuar um diagnóstico de certeza, em situações de ventre agudo, obriga por vezes à laparotomia exploradora. A celiotomia diagnóstica não exacerba a crise de PA^{22,67} mas está associada a uma incidência aumentada de infecção pancreática, particularmente nos casos de PA grave⁹⁸. As indicações geralmente aceites, para intervenção cirúrgica urgente, em estádios precoces da doença são: uma má resposta ao tratamento médico, a deteriora-

ção clínica apesar de terapêutica correcta, a progressão da falência orgânica, a peritonite e a sepsis não controlada. O factor major que parece condicionar a evolução da doença nestas fases iniciais de PA grave é a identificação da necrose pancreática⁸⁶. Na presença de pancreatite necrosante deve efectuar-se sequestrectomia pancreática; a intervenção nestas circunstâncias tem uma taxa de mortalidade entre 8-33%^{3,6,104,119} e alguns autores consideram este procedimento demasiado radical⁹⁹.

O uso crescente da TAC permitiu verificar que os derrames peripancreáticos se desenvolvem em 20% dos casos de PA mas mais de metade parecem resolver-se espontaneamente em 4-6 semanas^{11,78}, e que a infecção complica 11% dos pseudoquistos¹². A incidência de pseudoquisto clinicamente evidente foi, na presente série, de 13%, número que está acima da média do valor descrito por autores britânicos (3,3%)⁶³ e também daquele que foi apresentado por outro estudo efectuado no nosso Hospital por Castro Sousa e col. (5,6%)¹⁰⁰. Os sinais de infecção, como a febre, e hemoculturas positivas constituem uma indicação clara para intervenção cirúrgica urgente que está associada a mortalidade e morbilidade semelhantes às da descompressão electiva¹¹. A hemorragia para o interior do pseudoquisto é também uma complicação grave associada a uma mortalidade de 30-60%^{41,103}. Outras complicações do pseudoquisto são a rotura para a cavidade abdominal, obstrução do duodeno e da via biliar principal¹². Até ao momento parece não haver evidência de que, quer a drenagem percutânea dos pseudoquistos, quer a drenagem endoscópica sejam superiores a uma intervenção cirúrgica para drenagem interna do pseudoquisto⁸⁶. Isto implica que se aguarde entre quatro a seis semanas até que o quisto desenvolva uma parede suficientemente espessa para permitir uma derivação gástrica ou entérica. O desenvolvimento de um abscesso pancreático constitui indicação para intervenção cirúrgica de urgência⁹¹. A incidência de abscesso pancreático é de 39% na PA pós-operatória, 15% na pancreatite traumática, 7% na pancreatite alcoólica e 4% na pancreatite biliar⁹¹. A incidência de abscesso na nossa série foi de 2%. O melhor método para confirmar o diagnóstico de abscesso pancreático é a TAC^{4,40,61}. Após laparotomia e desbridamento alguns optam por efectuar drenagem fechada⁷⁴ e outros pela técnica da laparostomia ou marsupialização^{13,30,72}. Nos pacientes da presente série optou-se pela drenagem fechada com bons resultados.

A maioria dos autores considera que o tratamento da litíase biliar (colecistectomia com ou sem exploração da vbp) deve efectuar-se durante o mesmo internamento, após resolução clínica e biológica da PA^{7,31,37,44,55,81,87,100,113}, opinião também por nós partilhada. Nos pacientes com PA grave, de causa biliar, a esfincterotomia endoscópica tem-se evidenciado como tratamento de eleição, segundo alguns autores¹⁸, principalmente se a PA estiver associada a colangite aguda⁷³, nomeadamente em doentes idosos com alto risco para cirurgia.

Em conclusão, a análise desta série de doentes tratados por pancreatite aguda permitiu-nos verificar a ocorrência de uma taxa de mortalidade de 11% e de complicações da PA em 26,3% ($n=24$) dos doentes. As intervenções cirúrgicas de urgência foram efectuadas apenas por necessida-

de e confirmou-se a utilidade prática dos critérios de Ranson que revelaram boa correlação prognóstica com a evolução da PA. Finalmente registraram-se recidivas da PA em 5% dos pacientes. Estas conclusões estão de acordo com as descritas na maioria das séries publicadas.

BIBLIOGRAFIA

- ACOSTA J M, LEDESMA C L: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974; 290: 484-487
- ALBO R, SILEN W, GOLDMAN L: A critical clinical analysis of acute pancreatitis. *Arch Surg* 1963; 86:1032
- ALDRIDGE M C, ORNSTEIN M, GLAZIER G et al: Pancreatic resection for severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1985; 72:796-800
- ALDRIDGE M C: Diagnosis of pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1988; 75: 99-100
- ALTIMARI A F, PRINZ R A, LENTZ D W, et al: Myocardial depression during acute pancreatitis: fact or fiction? *Surgery* 1988; 100: 724
- BEGER H G, BUCHLER M, BITTNER R et al: Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: results of a prospective clinical trial. *World J Surg* 1988; 12: 255-262
- BELL A M, O'ROURKE M G: Gallstone pancreatitis. *Med J Aust* 1986; 144: 572
- BERNARD C: *Leçons de physiologie expérimentale*. Edition 2. Paris, Baillier 1856; 278
- BOUCHIER I A D: Biochemical tests for acute pancreatitis. *Br Med J* 1985; 291:1169-1170
- BOURKE J B, GIGGS J A, EBDON D S: Variations in the incidence and the spatial distribution of patients with primary acute pancreatitis in Nottingham 1969-76. *Gut* 1979; 20: 366-71
- BRADLEY E L III, GONZALEZ A C, CLEMENTS J L Jr: Acute pancreatic pseudocysts: incidence and implications. *Ann Surg* 1976; 184: 734-737
- BRADLEY E L III: Pancreatic pseudocysts. In: Bradley, EL III, ed: *Complications of pancreatitis. Medical and surgical management*. Philadelphia: WB Saunders 1982; 124-153
- BRADLEY E L III: Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1987; 206: 542-550
- BRADLEY E R, MURPHY F, FERGUSON C: Prediction of pancreatic necrosis by dynamic pancreatography. *Ann Surg* 1989; 210: 495-503
- BROOKS F P: Testing pancreatic function. *N Eng J Med* 1972; 286: 300-305
- CAMERON J L, ZUIDEMA G D, MARGOLIS S: A pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Surgery* 1975; 77: 754-763
- BURNWEIT C A, HORTON J W: Extravascular lung water as an indicator of pulmonary dysfunction in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1988; 207: 33
- CARR-LOCKE D L, NEOPTOLEMUS J P, LONDON N J et al: A randomized controlled trial of ERCP and endoscopic sphincterotomy in acute gallstone-associated pancreatitis [abstract]. *Gastroenterology* 1988; 94: A59
- CÉSAR M, MARQUES A, DEUS J R, CRAVO M, CORREIA J P: Pancreatite aguda: quadro clínico e evolução. *Jornal Ciências Médicas* 1987; 151: 436-448
- CHARDAVOYNE R E, ASHER A, BANK S et al: Role of reactive oxygen metabolites in early cardiopulmonary changes of acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1581
- COGBILL C L, SONG K T: Acute pancreatitis. *Arch Surg* 1970; 100: 673
- COOPER M J, WILLIAMSON R C N, POLLOCK A V: The role of peritoneal lavage in the prediction and treatment of severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 198; 64: 422-427
- CORFIELD A P, COOPER M J, WILLIAMSON R C N et al.: Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*; ii 1985, 403-407
- CORFIELD A P, COOPER M J, WILLIAMSON R C N: Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985, 26:724-729.
- CORREIA J P: Pancreatite aguda primária, in *Gastroenterologia*, 2ª Ed, Fundação Calouste Gulbenkian 1987
- CRIST D W, CAMERON J L: The current management of acute pancreatitis. *Adv Surg* 1987; 20: 69-124
- CRUICKSHANK A M, FRASER W D, BURNS H S G, VAN-DAMME J, SHENKIN A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-165
- CURLEY P J, MCMAHON M J, LANCASTER F, BANKS R E, BARCLAY G R, SHEFTA J, BOYLSTON A W, WHICHER J T: Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity. *Br J Surg* 1993, 80: 1312-1315
- DAMMAN M G, GRABBE E, RUNGE M: Computed tomography and acute pancreatitis. *Lancet*; ii 1980; 860
- DAVIDSON E D, BRADLEY E L III: Marsupialization in the treatment of pancreatic abscess. *Surgery* 1981; 89: 252-256
- DEUS J R, MARQUES A, CÉSAR M, SANTOS P: Pancreatite aguda litíasiaca. Utilidade de um índice quantitativo múltiplo. *Acta Med Port* 1989; 1: 13-16
- DONOWITZ M, HENKLER R, SPIRO H M: Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 778
- EDLUND Y, NORBACK B, RORHOLM L: Acute pancreatitis, etiology and prevention of recurrence. Follow-up study of 188 patients. *Rev Surg* 1968; 25: 153
- FEIST E, ERTEL W, COHNERT T et al: Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J Trauma* 1990; 30: 8-17
- FELLER J H, BROWN R A, TOUSSAINT G P M, THOMPSON A G: Changing methods in the treatment of severe pancreatitis. *Am J Surg* 1974; 127:196
- FOULIS A K, MURRAY W R, GALLOWAY D et al: Endotoxaemia and complement activation in acute pancreatitis in man. *Gut* 1982; 23: 656-661
- FREI G J, FREI V T, THIRLBY R C et al: Biliary pancreatitis: clinical presentation and surgical management. *Am J Surg* 1986; 151: 170
- FUNNELL I C, BOMMAN P C, WEAKLEY S P, TERBLANCHE J, MARKS I N: Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 484-486
- GLIEDMAN M L, BOLOOKI H, ROSEN R K G: Acute pancreatitis. *Curr Probl Surg* 1970; Agosto
- GRASS R A, MEYER A A, JEFFREY R B et al: Pancreatic abscess: impact of computerized tomography on early diagnosis and surgery. *Am J Surg* 1985; 150: 127-131
- GRASS R A, WAY C W: Acute and chronic pancreatic pseudocysts are different. *Am J Surg* 1981; 142: 660-663
- GUICE K S, OLDHAM K T, WOLFE R R et al: Lung injury in acute pancreatitis: primary inhibition of pulmonary phospholipid synthesis. *Am J Surg* 1987; 153: 54
- HAVEL R J: Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969; 15:117-154
- HEIJI H A, VEEN H F, EGGINK W F et al: Timing of surgery for acute biliary pancreatitis. *Am J Surg* 1985; 149: 372
- HENRY W S, THOMPSON S R, SCOTT S T et al: Significant hyperamylasaemia in conditions other than acute pancreatitis. *J R Coll Edinb* 1987; 32:213-215.
- HILL M C, BARKIN J, ISIKOFF M B et al.: Acute pancreatitis: clinical vs CT findings. *A J R* 1982; 139: 263-269
- HORGAN P G, MANNICK J A, DUBRAVEC D B, RODRICK M L: Effect of lowdose recombinant interleukin-2 plus indomethacin on mortality after sepsis in a murine burn model. *Br J Surg* 1990; 77: 401-404
- HORTON J W, BURNWEIT C A: Hemodynamic function in acute pancreatitis. *Surgery* 1988; 103: 588
- HOWES R, ZUIDEMA G F, CAMERON J L: Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1975; 18:197-200
- IMRIE C W, ALLAN B F, FERGUSON J C: Hypocalcemia of acute pancreatitis: the effect of hypoalbuminaemia. *Curr Med Res Opin* 1976; 4:101
- IMRIE C W, BENJAMIN I S, FERGUSON J C et al.: A single centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Imrie, C W Br J Surg* 1978; 65: 337-341
- IMRIE C W, SHEARER M G: Diagnosis and management of severe acute pancreatitis. In: Russell, R.C.G., ed. *Recent Advances in Surgery*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1986; 12: 143-154
- JACOBS M L, DAGGETT W M, CIIVETTA J M, VASU M A, LAWSON D W, WARSHAW A L, NARDI G L, BARTLETT M K: Acute pancreatitis: analysis of factors influencing survival. *Ann Surg* 1977; 185(1): 43-51
- KELLY T R: Gallstone pancreatitis: Pathophysiology. *Surgery* 1976; 80: 488-492

55. KELLY T R: Gallstone pancreatitis: timing for surgery. *Surgery* 1980; 88: 345
56. KIMURA T, TOUNG J K, MARGOLIS S et al: Respiratory failure in acute pancreatitis: a possible role for triglycerides. *Ann Surg* 1979; 189: 509
57. KIVILAAKSO E, VALTONEN V V, MALKAMAKI M et al: Endotoxaemia and acute pancreatitis: correlation between the severity of the disease and the anti-bacterial common antibody titre. *Gut* 1984; 25: 1065-1070
58. KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D I et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829
59. LASSON A, OHLSSON K: Acute pancreatitis: the correlation between clinical course, protease inhibitors, and complement and kinin activation: Review. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 707
60. LAUKISCH P G, SCHIRREN C A: Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1990; 5: 626-629
61. LAWSON T L: Acute pancreatitis and its complications. *Computed tomography and sonography*. *Radiol Clin North Am* 1983; 21: 495-513
62. LEFER A M, GLENN T M, O'NEILL T J: Inotropic influence of endogenous peptides in experimental hemorrhagic pancreatitis. *Surgery* 1971; 69: 220
63. LONDON N J M, NEOPTOLEMUS J P, LAVELLE J, BAILEY I, JAMES D: Contrast enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 1989; 76: 268-272
64. LONDON N J M, NEOPTOLEMUS J P, LAVELLE J, BAILEY I, JAMES D: Serial computed tomography scanning in acute pancreatitis: a prospective study. *Gut* 1989; 30: 397-403
65. LUCAROTTI M E, VIRJEE J, ALDERSON D: Patient selection and timing of dynamic computed tomography in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 1393-1395
66. LUKASH W M: Complications of acute pancreatitis. Unusual sequelae in 100 cases. *Arch Surg* 1967; 94: 848
67. M R C: Multicentre Trial. Death from acute pancreatitis. *Lancet* 1977; ii: 632-635
68. MADSEN O G, SCHMIDT A: Acute pancreatitis. A study of 122 patients with acute pancreatitis observed for 5-15 years. *World J Surg* 1979; 3: 345-352
69. MAYER A D, MCMAHON M J, BENSON E A et al: Operations upon the biliary tract in patients with acute pancreatitis, indications and timing. *Ann R Coll Surg Engl* 1984; 66: 179-183
70. MICHIE H R, MANOGUE K R, SPRIGGS D R et al: Detection of circulating tumour necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-1486
71. MILLER C L, BAKER C B: Changes in lymphocyte activity after thermal injury: the role of suppressor cells. *J Clin Invest* 1979; 63: 202-210
72. MURGHAL M M, BANCEWICZ J, IRVING M H: Laparostomy: a technique for the management of intractable intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1986; 73: 253-259
73. NEOPTOLEMUS J P, CARR-LOCKE D L, LEESE T et al: Acute cholangitis in association with acute pancreatitis: incidence, clinical features and outcome in relation to ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1987; 74: 1103
74. NICHOLSON M L, MORTENSEN N J McC, ESPINER H J: Pancreatic abscess: results of prolonged irrigation of the pancreatic bed after surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 88-91
75. NIELSEN J, SORENSEN K: Alcohol policy, alcohol consumption, alcohol prices, delirium tremens and mortality due to chronic alcoholism. *Ugeskr Laeger* 1977; 139: 1089
76. NORDBACK I, PESSI T, AUVINEN O, AUTI V: Determination of necrosis in necrotising pancreatitis. *Br J Surg* 1985; 72: 225-227
77. OFSTAD E: Formation and destruction of plasma kinins during experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *Scand J Gastroenterol* 1970; 5(suppl):1
78. O'MALLEY V P, CANNON J P, POSTIER R G: Pancreatic pseudocysts: cause, therapy and results. *Am J Surg* 1985; 150: 680-682
79. OLSEN H: Pancreatitis. A prospective clinical evaluation of 100 cases and review of the literature. *Am J Dig Dis* 1974; 19: 1077
80. OPIE E L: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12: 182-188.
81. OSBORNE D H, IMRIE C W, CARTER D C: Biliary surgery in the same admission for gallstone associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981; 68: 758-761.
82. PALADE G: Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science* 1975; 189: 347-358.
83. PATTI M G, PELLEGRINI C A: Gallstone pancreatitis. *Surg Clinics of North Am* 1990; 70 (6): 1277-1295.
84. POLLOCK A V: Acute pancreatitis. *Br Med J* 1959; 1: 6.
85. PORTER K A, BANKS P A: Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 247-252.
86. POSTON G J, WILLIAMSON R C N: Surgical management of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1990; 77: 5-12.
87. RANSON J H C: The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189: 654.
88. RANSON J H C, PASTERNAK B S: Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res* 1977; 22: 79.
89. RANSON J H C, RIFKIND K M, ROSEN D F, et al.: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
90. RANSON J H C, RIFKIND K M, TURNER J W: Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143: 209-219.
91. RANSON J H C, SPENCER F C: Prevention, diagnosis and treatment of pancreatic abscess. *Surgery* 1977; 82: 99-106.
92. ROBERTSON G M, MOORE E W, SWITZ D M et al: Inadequate parathyroid response in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1976; 294: 512.
93. SAHARIA P, MARGOLIS S, ZUIDEMA G D et al: Acute pancreatitis with hyperlipemia: Studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977; 82: 60-67.
94. SAKAY H, DANIELS J C, LEWIS S R et al: Reversible alterations of nucleic acid synthesis in lymphocytes after thermal burns. *J of the Reticuloendothelial Society* 1972; 11: 19-28.
95. SANFREY H, BULKLEY G B, CAMERON J L: The pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1985; 201: 633.
96. SARR M G, NAGORNEY D M, MUCHA P Jr, FARNELL M B, JOHNSON C D: Acute necrotising pancreatitis: management by planned staged pancreatic necrosectomy, debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg* 1991; 78: 576-581.
97. SATIANI B, STONE H H: Predictability of present and future recurrence in acute pancreatitis. *Arch Surg* 1979; 114: 711-716.
98. SAXON A, REYNOLDS J T, DOOLAS A: Management of pancreatic abscesses. *Ann Surg* 1981; 194: 543-552.
99. SMADJIA C, BISMUTH H: Pancreatic debridement in acute necrotizing pancreatitis: an obsolete procedure? *Br J Surg* 1986; 73: 408-410.
100. SOUSA F C, ROCHA J T, NOGUEIRA M S, RAPOSO L J: Pancreatite aguda - Análise de 53 casos. *J Soc C Med Lis* 1986; Tomo CLI, 2: 93-98.
101. STEER M L: Classification and pathogenesis of pancreatitis. *Surg Clin N Am* 1989; 69(3): 467-480.
102. STEIN M D, GAMBLE D N, KLIMPER K D et al: Natural killer cell defects resulting from thermal injury. *Cell Immunol* 1984; 86: 551-556.
103. STROND W H, CULLOM J W, ANDERSON M C: Hemorrhagic complications of severe pancreatitis. *Surgery* 1981; 90: 657-665.
104. TEERENBOVI O, NORDBACK I, ISOLAURI J: Influence of pancreatic resection on systemic complications in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75: 793-795.
105. THOMPSON H J: Acute pancreatitis in North and North-East Scotland. *J R Coll Surg Edinb* 1985; 30: 104-111.
106. THOMPSON H J: Clinical significance of moderate elevation of serum amylase. *J R Coll Surg Edinb* 1984; 29: 303-306.
107. TRAPNELL J E, DUNCAN E H L: Patterns of incidence in acute pancreatitis. *Br Med J* 1975; 2: 179-183.
108. TRAPNELL J E: Natural history and prognosis of acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Eng* 1966; 38: 265.
109. TRAPNELL J E: Pancreatitis: Acute and chronic. *Curr Surg Practice* 1976; Vol 1: 132-148.
110. WARSHAW A L, LESSER P B, RIE M et al: The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1975; 182: 505.
111. WATERMAN N G, WALSKY R S: Transperitoneal absorption of amylase in acute experimental pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 729-732.
112. WEISSBERG D, ADAM Y G, VOLK H, STATE D: Acute pancreatitis: A 10-year study. *Am Surg* 1972; 38: 574.
113. WELCH J P, WHITE C E: Acute pancreatitis of biliary origin: is urgent operation necessary? *Am J Surg* 1982; 143: 120.
114. WERNER M H, HAYES D F, LUCAS C E et al: Renal vasoconstriction in association with acute pancreatitis. *Am J Surg* 1974; 127: 185.
115. WILLIAMSON R C N: Surgical aspects of acute pancreatitis. In:

Salmon, P.R., ed. Key Developments in Gastroenterology. London: John Wiley and Sons Ltd 1988; 113-136.

116. WILLIAMSON R C N: Early assessment of severity in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1331-1339.

117. WILSON C, HEATH D I, IMRIE C W: Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 77:1260-1264.

118. WILSON C, IMRIE C W, CARTER D C: Fatal acute pancreatitis. *Gut* 1988; 29:782-788.

119. WILSON C, MCARDLE C S, CARTER D C et al: Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75:1119-1123.

120. WINDSOR J A, FEARON K C H, ROSS J A, BARCLAY G R, SMYTH E, POXTON I, GARDEN O J, CARTER D C: Role of serum endotoxin and antiendotoxin core antibody levels in predicting the development of multiple organ failure in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 1042-1046.

121. ZIEGLER E J, FISHER C J, SPRUNG C L et al: Treatment of gram-negative bacteraemia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324:426-436.

122. ZIEVE L: Clinical value of determinations of various pancreatic enzymes in serum. *Gastroenterology* 1964; 46:62-67.