

# Uso da antibioticoprofilaxia na pancreatite aguda grave

## *Prophylactic antibiotics in severe acute pancreatitis*

Cintia Domingues Bernardes<sup>1</sup>, Elisa de Paula França<sup>1</sup>, Fabiana Arantes de Araújo<sup>1</sup>, Fernanda Silva Trindade<sup>1</sup>, Louise Galantini Lana<sup>1</sup>, Marcela Alves Girundi<sup>1</sup>, Maria Carolina Magalhães de Castro<sup>1</sup>, Vinicius de Moura Domingues<sup>1</sup>, Henrique Neves da Silva Bittencourt<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivos:** Buscar na literatura os princípios que norteiam o tratamento de pacientes com pancreatite aguda, especialmente em suas formas graves. Estabelecer os critérios utilizados para a instituição de antibioticoprofilaxia visando à redução da morbidade e da mortalidade. **Metodologia:** Por meio de busca em bases de dados, foi feita uma revisão da literatura referente às abordagens clínicas de pacientes com pancreatite aguda, priorizando os trabalhos que abordavam as formas graves da doença, seja em sua forma necrotizante ou não. **Resultados:** A maioria dos casos de pancreatite aguda cursa em sua forma leve e autolimitada (80%), necessitando apenas de tratamento suportivo. Dos 20% que desenvolvem a forma grave, 10 a 30% evoluem para óbito. Deles, cerca de 80% apresentam curso infeccioso. Encontramos grande variedade de condutas nos diversos ensaios analisados; desde resultados favoráveis ao uso da antibioticoprofilaxia para a prevenção de complicações infecciosas locais ou sistêmicas, com redução de morbimortalidade, até trabalhos que concluíram por não recomendar essa prática, mostrando não haver nenhum benefício para reduzir o curso infeccioso da doença, tampouco sua mortalidade. **Conclusões:** Não existe consenso em relação à melhor abordagem do paciente com pancreatite aguda em sua forma grave. As condutas variam de acordo com a realidade de cada serviço e com os objetivos de cada estudo. A diversidade e a divergência de resultados mostram que ainda são necessários mais estudos para se alcançar uma conduta homogênea e segura para esse relevante problema de saúde pública.

**Palavras-chave:** Pancreatite/terapia; Pancreatite Necrosante Aguda; Antibioticoprofilaxia.

### ABSTRACT

**Objectives:** Find in the literature the principles which guide the treatment of patients with Acute Pancreatitis, especially in the severe subtype. Settle the guidelines used to institute prophylactic antibiotic in attempt to decrease mortality and complications. **Methods:** Throught search in MEDLINE, we have constructed a revision of the literature related to the clinical approach of patients with Acute Pancreatitis, prioritizing the studies which examined the management of severe pancreatitis. **Results:** Most attacks of acute pancreatitis are mild and "self-limited" (80%), and require only supportive care. In contrast, severe pancreatitis is associated with a rate of 10-30% of mortality. 80% of those patients develop a infected disease. We have found contradictory results in various studies reviewed, since studies that recommend the use of prophylactic antibiotics to preventing infection, until studies that did not showed prevention of sepsis and reduced of mortality and so, did not recommend this practice. In the studies that recommend the use of prophylactic antibiotics it is unclear whether the benefit is specific to certain antibiotics. In some studies, a considerable number of patients required an open antibiotic treatment. **Conclusion :** There is

<sup>1</sup> Acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFMG

<sup>2</sup> Doutor Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

*Instituição:*  
Hospital das Clínicas/ Faculdade de Medicina da UFMG

*Endereço para correspondência:*  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Av. Alfredo Balena, 190  
Belo Horizonte/ MG  
CEP 30130-100  
Email: elisafranca86@yahoo.com.br

*still no agreement related to the most adequated therapy for the patients with severe pancreatitis. The conducts are miscellaneous and changed according to the reality of each service and the aim of each study. The diverse and divergent results show how important is to conduct more studies to reach an homogenous and safe conduct for this important disease.*

**Key words:** *Pancreatitis/Therapy; Pancreatitis, Acute Necrotizing; Antibiotic Prophylaxis.*

## INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda (PA) é uma emergência abdominal relativamente comum. É caracterizada por um processo inflamatório agudo do pâncreas e tem como etiologias mais frequentes doenças do trato biliar e abuso de álcool, apesar de a maioria dos indivíduos com essas condições não apresentar pancreatite clinicamente detectável.<sup>1-4</sup> O diagnóstico da PA é principalmente clínico, baseado em dor característica no andar superior do abdome e náusea, associados à elevação das enzimas pancreáticas.

A PA pode apresentar desde uma forma leve, de curso autolimitado, até formas graves, com complicações locais ou sistêmicas e falência de múltiplos órgãos. A forma leve, em geral, evolui para resolução completa em cinco a sete dias, possui baixa taxa de mortalidade e representa 80% dos casos. Dos 20% que cursam com a forma grave, 10 a 30% evoluem para óbito,<sup>1,2</sup> sendo a maior causa de morte a infecção do tecido pancreático e a sepse, principalmente naqueles que evoluem com necrose pancreática.

Para prever a gravidade dos quadros de PA, foram estabelecidos os critérios de Atlanta. A presença de um dos cinco seguintes critérios classifica a PA como grave: (a) complicações locais (abscesso, necrose e pseudocisto); (b) complicações sistêmicas; (c) falência de órgãos; (d) escore de Ranson  $\geq 3$ ; e (e) escore Apache II  $\geq 8$ , nas primeiras 48 horas.<sup>5</sup> Outro critério que vem ganhando importância é a elevação da proteína C reativa nas primeiras 24 a 48 horas do início dos sintomas.<sup>6</sup>

O tratamento da PA visa à correção dos fatores predisponentes e da inflamação pancreática em si. Na forma leve, é apenas suportivo com controle da dor, hidratação venosa e jejum.

Já o manejo da PA grave é ainda um desafio para a maioria dos médicos. Apesar dos avanços do tratamento clínico, das técnicas radiológicas e cirúrgicas e da endoscopia, a mortalidade da PA grave permaneceu inalterada nas últimas décadas. Até o presente momento, é ainda controverso se o uso da antibio-

ticoprofilaxia é eficaz para a prevenção de necrose pancreática infectada e redução da mortalidade em pacientes com pancreatite aguda grave.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Relevantes ensaios foram identificados por busca eletrônica em bases de dados, incluindo MEDLINE, UP-TO-DATE, Cochrane e registros de caso-controle atualizados para março de 2009. Listas de referência a partir dos ensaios foram selecionadas pela busca eletrônica. Os estudos do tipo meta-análise foram os mais procurados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pancreatite aguda representa um espectro de doença que varia desde formas leves e autolimitadas até quadros rapidamente progressivos, resultando em disfunção de múltiplos órgãos associados ou não à sepse.<sup>3</sup>

Os princípios gerais do tratamento da PA se baseiam na determinação e eliminação de fatores predisponentes, como hipercalcemia, medicamentos associados ao desenvolvimento da doença, hipertrigliceridemia, obstrução de vias biliares e alcoolismo, e na abordagem da inflamação pancreática em si.<sup>4</sup>

O tratamento suportivo inicial inclui controle da dor, hidratação endovenosa com controle da volemia e suspensão da dieta oral. A hidratação é particularmente importante porque pacientes com pancreatite necrotizante acumulam grande quantidade de líquido no leito do pâncreas lesado, com redução muitas vezes significativa da volemia. Reposição inadequada de volume pode levar a necrose tubular aguda e hipotensão e pode também prejudicar a microcirculação pancreática, resultando em necrose desse órgão. A quantidade exata de volume a ser repostada ainda não foi estabelecida pelos estudos, embora não haja dúvidas sobre a importância da hidratação.<sup>4</sup>

A maioria dos casos de pancreatite aguda é leve, com recuperação em cinco a sete dias. Assim, poder-se-ia imaginar que o tratamento suportivo fosse suficiente durante o decurso natural da doença até a cura. Na verdade, pode haver rápida evolução do quadro, mudando as condições aparentemente estáveis do paciente para um estado crítico de saúde. A infecção é uma relevante complicação que pode

tornar a intervenção cirúrgica necessária e aumentar a mortalidade em mais de 40%. A necrose tende a ser mais extensa se infectada, em comparação com o tecido necrótico, que permanece estéril.<sup>7</sup> Dos casos de pancreatite que terminam em morte, aproximadamente 80% são devidos a infecção secundária do pâncreas e da área peripancreática, geralmente tardia (após a segunda semana).<sup>8</sup> Além disso, devido ao aprimoramento dos cuidados médicos intensivos e de técnicas radiológicas diagnósticas, mais pacientes sobrevivem à primeira fase da pancreatite necrotizante, caracterizada por resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e síndrome da múltipla disfunção de órgãos (MODS). Por isso a importância clínica de se considerar a antibioticoprofilaxia como maneira de se prevenir essas complicações.

A grande questão é se a antibioticoprofilaxia realmente deve ser utilizada e em quais pacientes, uma vez que não é inócua. Estudos experimentais avaliaram que esse procedimento pode prevenir infecção, mas também promover resistência bacteriana, alterar a microbiota endógena e favorecer infecção fúngica, especialmente quando utilizada por mais de 10 a 14 dias.<sup>7</sup>

As primeiras proposições sobre os efeitos dos antibióticos em pancreatite aguda foram focadas em estudos randomizados em 1970, muito criticados posteriormente pela inadequação da gravidade dos casos selecionados e da penetração tecidual do medicamento testado, no caso a Ampicilina. A partir de então, foram escolhidos Carbapenêmicos, Fluoroquinolonas e Cefalosporinas como agentes profiláticos, por terem maior penetração no pâncreas, permanecendo, porém, controvérsias sobre seu uso.

Para um raciocínio mais completo sobre a utilização de medicamentos na profilaxia das complicações da pancreatite aguda, é interessante considerar os agentes etiológicos relacionados às mesmas. Estudos revelaram que são predominantemente germes de origem intestinal, incluindo *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.* e *Enterococcus spp.*. Cerca de 75% das infecções são monomicrobianas. Infecção por micro-organismos Gram positivos e fungos são incomuns, mas ocorrem com maior frequência na vigência de antibioticoprofilaxia. Entre os pacientes tratados em UTI, as principais espécies causadoras de sepse são *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. O *Staphylococcus epidermidis* mostrou ser mais importante do que anteriormente reconhecido na progressão de complicações fatais na pancreatite necrotizante. A determinação da bactéria causadora

de complicações sépticas varia muito entre os pacientes tratados na UTI e é praticamente impossível de ser evidenciada entre os que já estão recebendo antibiótico.<sup>9</sup>

Sharma *et al.*<sup>10</sup> analisaram três estudos em uma meta-análise que incluía pacientes com pancreatite aguda necrotizante e concluíram que não houve redução significativa na infecção pancreática. Porém, um estudo identificou significativa redução na sepse e outro identificou significativa redução da mortalidade.<sup>10</sup> Heinrich *et al.*<sup>11</sup> mostraram que pacientes com pancreatite necrotizante devem receber profilaxia com Imipenem ou Meropenem (nível A de evidência) para diminuir o risco de infecção e mortalidade.<sup>11</sup> Villatoro *et al.*<sup>7</sup> mostraram que o uso de *beta*-lactâmicos é associado à diminuição significativa da mortalidade e de infecção em pancreatite necrotizante, o mesmo não se comprovando para Quinolonas e Imidazóis.<sup>7</sup> Sanio *et al.*<sup>9</sup> mostraram que a profilaxia com Cefuroxime iniciada precocemente na pancreatite alcoólica mostrou-se capaz de reduzir a mortalidade, provavelmente por diminuir a frequência de sepse. Isenmann *et al.*, em estudo prospectivo duplo-cego, compararam o uso do Ciprofloxacina e Metronidazol endovenoso com placebo em pacientes com pancreatite aguda ou necrotizante e não verificaram benefício na profilaxia antibiótica em relação ao risco de desenvolver pancreatite infectada.<sup>7</sup> Avery *et al.*<sup>3</sup> defenderam em artigo de revisão que não há justificativa para se utilizar antibioticoprofilaxia em pacientes sem necrose e não recomendaram o uso rotineiro de antibioticoprofilaxia sistêmica na pancreatite aguda necrotizante, devido a evidências inconclusivas e contradições nas opiniões de especialistas. Uma meta-análise recente com sete estudos de pancreatite aguda necrotizante revelou que o uso venoso de antibioticoprofilaxia não está comprovadamente associado a um decréscimo significativo na infecção e mortalidade, sugerindo que não deve ser utilizado rotineiramente com essa finalidade.<sup>1</sup>

Um estudo randomizado duplo-cego multicêntrico e prospectivo agrupou 100 pacientes com pancreatite grave necrotizante. Neles foi usado Meropenem (1g endovenoso a cada oito horas) ou Placebo cinco dias após o início dos sintomas, durante 7 a 21 dias. Não foi encontrado qualquer benefício sobre a mortalidade ou requisitos para a intervenção cirúrgica.<sup>13</sup>

Dois grandes escolas americanas guardam divergências entre si quanto ao uso de antibiótico de forma profilática para a prevenção de infecção pan-

creática e sepse no curso da pancreatite aguda. O Colégio Americano de Gastroenterologia não recomenda essa prática em seu *Guideline* de 2006,<sup>14</sup> enquanto a Associação Americana de Gastroenterologia relata que há informações conflitantes considerando a antibioticoprofilaxia e não estabelece uma recomendação. Entretanto, sugere que o uso de antibiótico profilático deve ser restrito aos pacientes com necrose pancreática importante (definida como mais de 30% de tecido necrótico no pâncreas pela tomografia computadorizada do abdome).<sup>15</sup>

Existe um grande número de razões que explicam os resultados contraditórios do uso da antibioticoprofilaxia na PA grave. Mesmo entre os pacientes classificados como portadores de PA grave, existe uma considerável heterogeneidade. Por exemplo, pacientes portadores de PA grave sem falência de órgãos apresentam uma baixa taxa de mortalidade e, sendo assim, é possível que não se beneficiem da antibioticoprofilaxia. Já os pacientes com disfunção orgânica importante e elevação dos marcadores de lesão da barreira da mucosa intestinal (procalcitonina) são considerados subgrupos que se beneficiam da antibioticoprofilaxia.

## CONCLUSÃO

Ainda não existe consenso sobre o tratamento da pancreatite aguda, principalmente no que se refere ao uso da antibioticoprofilaxia em pacientes com PA grave. Para que se possa indicar o uso profilático de antibióticos com mais segurança, é preciso esclarecer questões referentes aos critérios de indicação, com o intuito de se obterem resultados mais satisfatórios e concordantes. Tais questões incluem melhor definição do tempo de uso e de parâmetros para a escolha do antibiótico. É fundamental também estabelecer critérios mais acurados de gravidade, para que a profilaxia com antibióticos seja feita com mais precisão em pacientes com PA grave.

A dificuldade para se obter consensos reside principalmente na complexidade em se conduzir pesquisas clínicas em doenças que tem curso rápido e muitas vezes imprevisível, como a PA. Muitas vezes a metodologia proposta não pode ser levada até o fim porque deve-se instituir medidas em favor do paciente, em detrimento da pesquisa. Dessa forma, além de

novas pesquisas, análises mais amplas de estudos já realizados tornam-se necessárias para que nos aproximemos de condutas mais acertadas para as diversas faixas do amplo espectro dessa doença.

## REFERÊNCIAS

1. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:104-10.
2. Bai Y, Jia L, Wang B, Yang B, Wang L, Shi X, et al. Acute pancreatitis in the Guangdong province, China. *Digestion.* 2007; 75(2-3):74-9.
3. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno R, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2004; 32(12):3524-36.
4. Vege SS, Chari ST. Treatment of acute pancreatitis. *Up to date;* 2009
5. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga., September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993; 128:586-90.
6. Whitcomb DC. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006; 354(20):2142-50.
7. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2006 Oct 18; 4:CD002941.
8. Laws HL, Kent RB. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *Am Surg.* 2000; 66(2):145-52.
9. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet.* 1995; 346:663.
10. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic Antibiotic Administration Reduces Sepsis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreas.* 2001; 22(1):28-31.
11. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 2006; 243:154-8.
12. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double blind trial. *Gastroenterology.* 2004 Apr; 126(4):997-1004.
13. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg.* 2007; 245(5):674-83.
14. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(10):2379-400.
15. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007 May; 132(5):2022-44.