

Necrose pancreática com infecção: estado atual do tratamento

Management of infected pancreatic necrosis: state of the art

ROBERTO RASSLAN, TCBC-SP¹; FERNANDO DA COSTA FERREIRA NOVO¹; ALBERTO BITRAN, TCBC-SP¹; EDIVALDO MASSAZO UTIYAMA, TCBC-SP¹; SAMIR RASSLAN, TCBC-SP¹.

R E S U M O

A necrose pancreática ocorre em 15% das pancreatites agudas. A presença de infecção é o fator mais importante na evolução da pancreatite. Confirmar o diagnóstico de infecção ainda é um desafio. A mortalidade na necrose infectada é de 30% e na vigência de disfunção orgânica, chega a 70%. Nas últimas décadas, ocorreu uma verdadeira revolução no tratamento da necrose pancreática infectada. Mesmo assim, persiste o desafio e há múltiplas questões ainda não resolvidas: tratamento exclusivo com antibiótico, drenagem percutânea guiada por tomografia, drenagem por via endoscópica, desbridamento extra-peritoneal vídeo-assistido, acesso extra-peritoneal, necrosectomia por via aberta? Foi proposto o tratamento por etapas, "step up approach", iniciando-se com as medidas menos invasivas e reservando-se a intervenção operatória para os casos em que o procedimento anterior não resolver definitivamente o problema. A indicação e o momento da intervenção devem ser determinados pela evolução clínica. O ideal é que a intervenção seja feita apenas depois da quarta semana de evolução, quando já existe melhor delimitação da necrose. O tratamento deve ser individualizado. Não existe um procedimento que deva ser o primeiro e a melhor opção para todos os doentes. O objetivo deste trabalho é fazer uma análise crítica do estado atual do tratamento da necrose pancreática infectada.

Descritores: Pancreatite. Pancreatite Necrosante Aguda. Infecção. Drenagem.

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda é uma das principais causas de internação dentre as doenças benignas do aparelho digestivo, com custo anual de dois bilhões de dólares nos Estados Unidos^{1,2}. Observa-se aumento na sua incidência, com elevação das internações em 20% nos últimos dez anos. A gravidade da doença está associada à necrose pancreática ou do tecido peri-pancreático, sendo que a presença de infecção é o fator mais importante da evolução da pancreatite³. Cerca de 20% dos casos cursam com necrose pancreática e um terço deste grupo evolui com infecção. Apesar dos avanços na terapia intensiva, a mortalidade na necrose pancreática infectada é de cerca de 30% (12% a 39%) e, quando ocorre disfunção de múltiplos órgãos, pode atingir 70%³⁻⁵. Portanto, a necrose pancreática infectada não deve ser considerada uma afecção benigna.

O tratamento da necrose pancreática infectada sofreu uma grande revolução nas últimas duas décadas⁶. A princípio todos os doentes com infecção da necrose vão necessitar de procedimento invasivo, que pode ser realizado por via endoscópica, percutânea ou operatória.

No passado, a operação era a primeira ou única opção, porém trabalhos recentes preconizam o chamado "step up approach", tratamento por etapas, iniciando com medidas minimamente invasivas, indicando-se a intervenção operatória na falência do procedimento inicial⁷⁻¹⁰. A indicação e o momento da intervenção, a escolha do procedimento a ser empregado, e o "step up approach" modificaram substancialmente o tratamento da pancreatite aguda grave.

A infecção da necrose pancreática gera uma série de dúvidas como, etiologia, diagnóstico, forma de apresentação, papel da tomografia e emprego da punção com agulha fina, além uso do profilático de antibióticos. O objetivo deste trabalho é fazer uma análise crítica do estado atual do tratamento da pancreatite aguda com infecção.

Como diagnosticar infecção

A infecção da necrose pancreática geralmente acontece por volta da segunda ou terceira semanas de evolução. As alterações sistêmicas e laboratoriais que ocorrem antes deste período, geralmente são decorrentes de resposta inflamatória ou de infecção em outros lo-

1 - Faculdade de Medicina da USP, Disciplina de Cirurgia Geral e Trauma do Departamento de Cirurgia, São Paulo, SP, Brasil.

cais. Caso estas manifestações persistam após os primeiros sete a dez dias é possível que a infecção possa estar presente^{5,11}. Um dos grandes desafios no tratamento do doente com pancreatite aguda grave é definir a presença de infecção da necrose pancreática.

Às vezes, a gravidade da doença é apenas local, sem manifestações sistêmicas graves, mesmo na presença de infecção. Por outro lado, o doente crítico, na unidade de terapia intensiva em ventilação mecânica, com acesso venoso profundo e sondas, também pode ter outras fontes de infecção. A definição da etiologia da infecção muitas vezes é difícil. É fundamental ressaltar que a coleta de hemocultura e urocultura deve ser realizada sempre na suspeita de infecção e antes da administração de antibiótico. O isolamento de germes na hemocultura tem grande valor, pois pode orientar qual o local da infecção conforme o agente identificado, além de definir o esquema de antibiótico. A tomografia abdominal é recurso indispensável na avaliação do doente com piora clínica e infecciosa. A presença de gás junto à coleção pancreática sugere infecção da necrose, que ocorre em 40% dos casos e há ainda, alteração da imagem tomográfica, quando comparada com o exame inicial^{4,12-14}.

A punção com agulha fina foi muito utilizada e difundida no passado. Seu emprego nos dias de hoje é restrito e controverso¹². Um dos motivos para essa mudança é o tratamento atualmente mais conservador da necrose pancreática infectada. A presença de microrganismo no aspirado da punção com agulha fina não implica em mudança imediata do tratamento. Por outro lado, a definição do agente etiológico ajuda na escolha do antibiótico, principalmente em doentes de terapia intensiva internados por mais de duas semanas, situação em que não é rara a presença de germes com resistência a antibióticos. Neste contexto, o tratamento é preconizado com carbapenêmicos que na grande maioria é efetivo no controle da infecção. Rodriguez *et al.*¹³ relataram 25% de falso negativo na punção com agulha fina, e este achado pode ser justificado pelo uso prévio de antibióticos. Estudo recente, avaliando a opinião de especialistas sobre o emprego da punção com agulha fina, refere que dos 118 entrevistados, nenhum utiliza o método rotineiramente e 85% recorre à punção apenas em casos selecionados¹⁴. Este comportamento atual se apoia no fato de que os

procedimentos invasivos devem ser realizados geralmente com quatro semanas. Na suspeita clínica e de imagem de infecção da necrose pancreática o tratamento inicial consiste na introdução de antibiótico. Na década de noventa, o diagnóstico de infecção após a punção com agulha fina implicava em procedimento operatório imediato, fato que não é realidade nos dias de hoje.

Van Baal *et al.*¹² avaliaram retrospectivamente 208 doentes submetidos à drenagem da necrose pancreática, e os dividiu em três grupos: presença de sinais clínicos de infecção, tomografia com gás na coleção e punção com agulha fina positiva. O resultado da cultura da necrose pancreática, obtida tanto por necrosectomia quanto por drenagem externa, demonstrou a presença de microrganismos em 80% dos doentes com sinais clínicos de infecção, em 94% dos doentes com gás na tomografia e em 88% dos doentes com punção positiva. Os autores sugerem que o diagnóstico de infecção pode ser baseado na evolução clínica e no exame de imagem, e a punção com agulha fina deve ser procedimento de exceção. Portanto, o emprego da punção com agulha fina deve ser restrito a situações em que o resultado do procedimento vai mudar a conduta. Isso ocorre em doentes com disfunção de múltiplos órgãos com sinais de infecção, cuja origem não possa ser definida com segurança.

Antibiótico profilático: ainda tem emprego?

O emprego da antibioticoprofilaxia é motivo de muitos estudos e discussão na literatura. Os primeiros trabalhos da década de noventa sugerem que o emprego profilático de antibiótico diminui a incidência de infecção da necrose pancreática e a mortalidade. Porém, questiona-se a qualidade metodológica destes estudos^{15,16}. Estudos randomizados mais recentes não confirmaram os dados observados nos estudos iniciais. Dellinger *et al.*¹⁷ conduziram trabalho multicêntrico e avaliaram 100 doentes com pancreatite aguda grave que dividiram em dois grupos: placebo e uso de meropenem. A infecção ocorreu em 18% dos doentes do grupo tratado e em 12% dos doentes do grupo placebo. O tratamento operatório foi necessário em 26% dos doentes do grupo que recebeu antibiótico e em 20% do grupo sem antibiótico. Não se observou diferença na mortalidade. Garcia-Bar-

rasa *et al.*¹⁸ avaliaram o ciprofloxacino na profilaxia de infecção da necrose pancreática e também não observaram diferença na mortalidade nem na infecção da necrose.

Portanto, o emprego de antibiótico na necrose pancreática deve restringir-se aos casos com infecção diagnosticada, situação que geralmente ocorre a partir da terceira semana de evolução. Os antibióticos mais utilizados são os que têm boa penetração no tecido pancreático como carbapenêmicos, quinolonas e metronidazol.

Drenagem percutânea

A necrosectomia pancreática por via aberta é um trauma operatório significativo numa população de doentes já muito críticos. Como a morbidade (34% a 95%), a mortalidade (13% a 39%) e a insuficiência pancreática decorrentes do procedimento são muito elevadas, nas últimas duas décadas, alguns autores propuseram tratamento menos invasivo^{13,19,20}. Freeny *et al.*²¹ preconizaram no final dos anos 90 a drenagem percutânea da necrose pancreática infectada. Avaliaram 34 doentes: em 47% dos casos a drenagem foi a única intervenção realizada. Em 74% dos casos o quadro infeccioso foi controlado, permitindo postergar o tratamento operatório. No início deste século, outros autores também observaram que o acesso minimamente invasivo está associado a menor ativação da resposta inflamatória, quando comparado ao tratamento operatório.

Estes trabalhos iniciais estimularam a realização do *PANTER trial* (Pancreatitis, Necrosectomy versus step up approach), estudo multicêntrico e randomizado realizado na Holanda⁸. Foi comparado o tratamento por necrosectomia aberta com o "step up approach", que consiste no tratamento por etapas com drenagem percutânea inicial e, se houver persistência do quadro infeccioso, necrosectomia aberta por laparotomia ou por via retroperitoneal. A partir deste trabalho, disseminou-se o conceito do "step up approach", sendo a drenagem percutânea a primeira opção, reservando-se a necrosectomia aos casos de falha terapêutica.

Van Santvoort *et al.*¹⁰ avaliaram 88 doentes, sendo 45 submetidos a tratamento operatório e 43 ao "step up approach". Apesar de não haver diferença na mortalidade entre os grupos (19% no grupo do "step up" vs 16% no grupo operado), apenas 12% dos doen-

tes do grupo minimamente invasivo evoluíram com piora da disfunção de múltiplos órgãos contra 40% do outro grupo. A drenagem percutânea foi o único tratamento necessário em 35% dos doentes. É importante ressaltar a necessidade de mais de uma punção percutânea em 44% dos doentes submetidos ao "step up approach". Por outro lado, o grupo da necrosectomia aberta necessitou de nova abordagem operatória em 42% dos casos. A incidência de diabetes também foi menor no grupo do "step up approach" (16% vs 38%).

A drenagem percutânea, primeira etapa do tratamento, tem como objetivo controlar a infecção, postergar a operação e, em algumas situações, evitar a realização do tratamento operatório. Na literatura, o sucesso da drenagem percutânea no sentido de evitar a necrosectomia é muito variável, de 30 a 100%^{9,10,21}. O objetivo da drenagem é remover o líquido que circunda a necrose pancreática. Os drenos não removem a necrose pancreática, mas o simples fato de retirar o líquido sob pressão pode determinar o controle da infecção. Portanto, a drenagem deve ser indicada na evidência de infecção da necrose pancreática e realizada geralmente entre a terceira e a quarta semanas de evolução^{11,22}. Estudo recente observou que 88% dos cirurgiões indicam a drenagem antes da quarta semana¹⁴.

Discute-se o papel da lavagem após a drenagem percutânea, o tamanho do dreno e a possível variação da troca por drenos progressivamente mais calibrosos. A drenagem percutânea modificou a evolução da pancreatite, devido à capacidade de reverter o quadro infeccioso e a disfunção de múltiplos órgãos.

Fatores preditivos do sucesso da drenagem percutânea

O sucesso da drenagem percutânea está diretamente relacionado com o volume, a localização e a distribuição da coleção e da necrose peri-pancreática, além da condição clínica do doente^{9,23,24}. A presença de debris é um dos fatores mais importantes com relação ao sucesso da drenagem. A literatura é pobre na caracterização do subgrupo de doentes que tem fatores preditivos para serem tratados exclusivamente com drenagem percutânea. Esta informação é importante, pois quando reconhecido que o sucesso da drenagem é pequeno, a necrosectomia deve ser realizada logo após o controle da

sepsis e melhora da disfunção orgânica, se possível.

Babu *et al.*²³ relataram que a drenagem percutânea reverteu o quadro de sepsis em 62% dos doentes e 48% não necessitaram de necrosectomia. Estes autores relatam elevada taxa de sucesso com a drenagem exclusiva, em relação aos demais grupos da literatura. Acreditam que isto seja decorrente da lavagem exaustiva da cavidade com soro fisiológico para remover debris. Apontam como fatores preditivos de sucesso da drenagem a reversão da sepsis, os níveis de APACHE II no momento do procedimento e a disfunção de múltiplos órgãos na primeira semana de pancreatite.

Holleman *et al.*²⁴ avaliaram 113 doentes e demonstraram que sexo masculino, presença de disfunção de múltiplos órgãos, extensão da necrose pancreática e heterogeneidade da coleção são fatores preditivos de insucesso da drenagem, indicando necessidade de necrosectomia. Os autores propuseram um nomograma. Quando todos estes fatores estiverem presentes, o sucesso da drenagem exclusiva é de apenas 2%. Apesar disso, deve-se enfatizar que independente da chance de sucesso da drenagem percutânea, o tratamento da necrose pancreática infectada deve ser iniciado com a drenagem. A troca para dreno mais calibroso deve ser estimulada no sentido de postergar e evitar a necrosectomia, porém não existem estudos demonstrando que esta conduta é um fator definitivo para se evitar a operação²⁴.

Quando indicar tratamento endoscópico

A endoscopia pode realizar dois tipos de procedimentos na necrose pancreática infectada: drenagem e necrosectomia. Alguns autores preconizam a necrosectomia endoscópica no insucesso da drenagem endoscópica^{7,11,25,26}. Os estudos que avaliaram a eficácia da necrosectomia endoscópica ainda são limitados. Uma revisão sistemática da literatura avaliou 14 séries com 455 doentes. Em média, foram necessários quatro procedimentos por doente, com tratamento endoscópico exclusivo em 81% dos casos. A mortalidade foi de 6% e a morbidade de 36%, sendo o sangramento a principal complicação. Critica-se a qualidade destes estudos, já que a maioria não registra sequer a gravidade do doente e em apenas 57% havia necrose pancreática infectada²⁵. A indicação deste tipo de tratamento deve ser restrita apenas à necrose pancreática delimitada.

Bakker *et al.*²⁷ realizaram o primeiro estudo randomizado comparando a necrosectomia transgástrica por endoscopia com a necrosectomia retroperitoneal vídeo-assistida (PENGUIN trial - Pancreatitis, Endoscopy Transgastric vs Primary Necrosectomy in Patients with Infected Necrosis). Avaliaram 20 doentes, sendo dez em cada grupo: no grupo tratado por endoscopia os níveis de interleucina-6 após o procedimento foram inferiores, não evoluíram com disfunção de múltiplos órgãos e a presença de fístula pancreática ocorreu em apenas 10% dos casos, contra 70% dos submetidos ao procedimento vídeo-assistido. Em média, foram necessários três procedimentos endoscópicos e em dois doentes foi preciso o tratamento operatório. Apesar dos resultados animadores a favor do tratamento endoscópico, deve-se ressaltar o número reduzido de doentes e, além disso, no grupo operatório a necrosectomia foi o primeiro procedimento, enquanto no grupo da endoscopia a drenagem endoscópica precedeu a necrosectomia.

Após os resultados animadores do *PENGUIN trial*, foi proposto o *TENSION trial*, com a conduta por etapas tanto no tratamento endoscópico quanto no operatório. O estudo vai comparar o "step up approach" operatório, que implica inicialmente em drenagem percutânea e eventual tratamento operatório se não houver melhora, com o "step up approach" endoscópico, com drenagem endoscópica seguida de necrosectomia endoscópica, na falência da abordagem inicial²⁸.

Qual o melhor momento para a drenagem ou necrosectomia

O momento da intervenção operatória na necrose pancreática mudou nas últimas duas décadas. Göttinger *et al.*²⁹ observaram mortalidade de 46% nos doentes operados nas primeiras três semanas do início do quadro, contra 25% após esse período. Rodriguez *et al.*¹³ também constataram que postergar o tratamento operatório está associado com diminuição da mortalidade. Esse estudo avaliou 167 doentes submetidos a necrosectomia. No grupo operado com menos de quatro semanas a mortalidade foi de 20,3%, enquanto no grupo em que o procedimento foi realizado com mais de quatro semanas a mortalidade foi de 5,3%. Os consensos atuais preconizam que qualquer procedimento invasivo deva ser postergado até o estágio de necrose pancre-

ática delimitada, o que ocorre geralmente após quatro semanas do início dos sintomas^{5,11,30,31}. O grupo holandês desenhou um trabalho clínico randomizado em 2015, o *POINTER trial*, que tem como objetivo comparar os resultados da drenagem precoce versus tardia na necrose pancreática infectada²².

Grinsven *et al.*¹⁴ realizaram um questionário sobre o melhor momento para se indicar a drenagem na necrose pancreática infectada. Observaram que 55% dos entrevistados postergam a drenagem após o diagnóstico de infecção, porém 45% indicam de imediato algum tipo de drenagem. Nesse estudo, 87% dos entrevistados preconizam o "step up approach". A drenagem percutânea é indicada por 12% dos entrevistados apenas na presença da necrose pancreática delimitada, por 44% em algumas situações antes da necrose delimitada e nos demais 44% em qualquer fase em que for factível. Este trabalho demonstrou que a presença de gás na tomografia de abdome e sinais de infecção estão associados a drenagem mais precoce comparados apenas com sinais clínicos. A maior discrepância na opinião dos especialistas ocorre até as primeiras três semanas do início do quadro. Após este período, quando se instala a necrose pancreática delimitada, a maioria indica a drenagem.

Necrosectomia aberta ou abordagem minimamente invasiva

A necrosectomia aberta foi considerada o tratamento operatório padrão durante décadas, porém observou-se mudança na conduta com o advento da terapêutica minimamente invasiva. Isto se deve à tentativa de reduzir a morbidade do procedimento, que é executado em doentes que já estão debilitados^{6,32,33}. Deve ser realizada com dissecação romba e deve-se evitar ressecções para prevenir risco de sangramento, fístula entérica e retirada de tecido pancreático viável^{10,34}. Após o desbridamento, no passado, a cavidade abdominal era, ou podia, ser mantida aberta para reoperações programadas, procedimento praticamente abandonado. Atualmente preconiza-se o fechamento da parede abdominal, com ampla drenagem do retroperitônio e reintervenção por demanda^{13,30}. A necrosectomia aberta geralmente está associada à mortalidade elevada, variando de 20% a 60%, embora alguns estudos relatem mortalidade inferior a 10%^{34,35}. Madenci *et al.*³⁴ relataram mortalidade

de 8,8% em 68 doentes submetidos à necrosectomia aberta. Apesar da baixa mortalidade, 41% dos doentes precisaram de drenagem de coleções abdominais no pós-operatório e 15% foram reoperados. Doctor *et al.*³⁵ avaliaram 59 doentes submetidos à necrosectomia com resultados promissores, com mortalidade de 10% e reoperação em apenas 8%. Neste estudo, a incidência de fístula pancreática foi de 50,8%.

O acesso retroperitoneal minimamente invasivo tem sido difundido e ganhou destaque nos últimos 20 anos. As principais opções são a necrosectomia percutânea e o desbridamento da necrose pancreática vídeo-assistida (VARD)³⁶. Estas técnicas constituem uma variação do acesso ao retroperitônio por incisão subcostal, proposto por Fagniez *et al.*³⁷ nos anos 80. Este acesso apresenta elevada morbidade: fístula entérica em 45%, hemorragia em 40% e necrose de cólon em 15% dos casos.

A necrosectomia percutânea foi difundida pelo grupo de Liverpool³⁸. A técnica consiste na passagem de dreno de 12Fr por radiologia intervencionista guiada por imagem e, em seguida, o trajeto é dilatado para permitir a colocação de nefroscópio e, com pinças, retirar e irrigar a necrose. Na maioria das vezes são necessárias várias abordagens. Esta via de acesso não é favorável nos casos de necrose da cabeça e processo uncinado do pâncreas³⁸⁻⁴¹. Raraty *et al.*⁴¹ fizeram uma análise retrospectiva dos casos submetidos à necrosectomia aberta, comparando com este acesso. Os autores acompanharam 394 doentes, dos quais 69,5% tratados com necrosectomia percutânea. A mortalidade foi de 15,3% em 274 doentes no acesso minimamente invasivo contra 23,3% em 120 doentes submetidos à necrosectomia por via aberta. Também se observou menor disfunção de órgãos e complicações após procedimento minimamente invasivo.

O acesso retroperitoneal por VARD é realizado por uma incisão de 5cm no flanco esquerdo, sendo o trajeto do dreno percutâneo utilizado para acessar a necrose pancreática. Emprega-se a ótica de laparoscopia e insufla-se gás carbônico no dreno percutâneo. A necrose é removida com o emprego de pinças usadas na operação aberta. Deve-se enfatizar que, na necrose da cabeça e da região central do pâncreas, a necrosectomia percutânea e o VARD apresentam limitações técnicas e o uso destes métodos não é a primeira opção. Alguns

autores propõem o desbridamento laparoscópico, porém a experiência ainda é limitada³⁰. Paresh⁴² publicou, em 2006, a maior casuística da literatura com o acesso vídeo-assistido transperitoneal. Foram abordados 18 doentes, sendo que apenas metade dos casos apresentava infecção da necrose pancreática. A mortalidade foi de 2% e 11% dos doentes necessitaram de reintervenção.

Tem espaço o tratamento não operatório?

A terapêutica exclusivamente clínica ou com procedimentos minimamente invasivos evita as complicações do tratamento operatório, como a piora aguda da disfunção de múltiplos órgãos, a insuficiência pancreática e a hérnia incisional³⁴. Runzi *et al.*⁴³ publicaram a primeira grande série de tratamento não operatório na necrose pancreática infectada. Avaliaram 28 doentes e, destes, 16 não receberam tratamento operatório. Em seis doentes a evolução foi satisfatória. Os demais cursaram com disfunção de múltiplos órgãos. A mortalidade foi de 12,5%. Uma crítica a este trabalho é que em apenas três doentes foi indicada drenagem percutânea, embora 10 tenham cursado com piora clínica. Lee *et al.*⁴⁴ também foram precursores do tratamento não operatório. Trataram oito doentes exclusivamente com antibiótico. Rasslan *et al.*⁴⁵ apresentaram uma série de seis doentes com necrose e gás no retroperitônio tratados exclusivamente com antibiótico.

Acreditamos que, no início, o tratamento deva ser exclusivo com antibiótico, mas a piora clínica implica em alguma forma de intervenção.

CONCLUSÕES

O tratamento da necrose pancreática infectada deve envolver uma equipe multidisciplinar composta por cirurgião, intensivista, radiologista e endoscopista intervencionista. Apenas serviços de referência têm condições de tratar esta afecção. Quando se analisa o tratamento da pancreatite aguda infectada nestas últimas duas décadas, observa-se uma evolução extraordinária. Não operamos tanto quanto no passado, as reoperações programadas praticamente não têm mais lugar, surgiram vários recursos como os aqui relatados e obteve-se uma expressiva redução nas taxas de morbimortalidade. Um conceito fundamental é o tratamento individualizado da necrose pancreática infectada. Não existe um procedimento que deva ser o primeiro e a melhor opção para todos os doentes. Utilizar o "step up approach" e postergar a drenagem são estratégias que devem ser aplicadas em todos os casos. Em casos selecionados de infecção, mesmo com gás no retroperitônio, é possível o tratamento exclusivo com antibiótico e com bons resultados, em doentes sem disfunção de órgãos. Acredita-se que o tratamento minimamente invasivo com drenagem deva ser a primeira alternativa, porém o tempo de evolução, a condição clínica do doente e as características da necrose pancreática vão definir qual a melhor técnica a ser utilizada. A literatura mostra elevada taxa de sucesso com a drenagem minimamente invasiva mas, quando não há reversão do quadro infeccioso, a necrosectomia aberta deve ser considerada e ainda tem seu espaço.

ABSTRACT

Pancreatic necrosis occurs in 15% of acute pancreatitis. The presence of infection is the most important factor in the evolution of pancreatitis. The diagnosis of infection is still challenging. Mortality in infected necrosis is 20%; in the presence of organic dysfunction, mortality reaches 60%. In the last three decades, there has been a real revolution in the treatment of infected pancreatic necrosis. However, the challenges persist and there are many unsolved questions: antibiotic treatment alone, tomography-guided percutaneous drainage, endoscopic drainage, video-assisted extraperitoneal debridement, extraperitoneal access, open necrosectomy? A step up approach has been proposed, beginning with less invasive procedures and reserving the operative intervention for patients in which the previous procedure did not solve the problem definitively. Indication and timing of the intervention should be determined by the clinical course. Ideally, the intervention should be done only after the fourth week of evolution, when it is observed a better delimitation of necrosis. Treatment should be individualized. There is no procedure that should be the first and best option for all patients. The objective of this work is to critically review the current state of the art of the treatment of infected pancreatic necrosis.

Keywords: Pancreatitis. Pancreatitis, Acute Necrotizing. Infection. Drainage.

REFERÊNCIAS

1. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. National study of United States emergency department visits for acute pancreatitis, 1993-2003. *BMC Emerg Med.* 2007;7:1.
2. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2006;33(4):323-30.
3. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(5):698-707.
4. Ball CG, Hameed SM, Dixon E, Lillemoe KD. Severe acute pancreatitis for the acute care surgeon. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(6):1015-22.
5. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1972-81.
6. Bradley EL 3rd, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey. *Ann Surg.* 2010;251(1):6-17.
7. Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Improving the outcome of acute pancreatitis. *Dig Dis.* 2016;34(5):540-5.
8. Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester MA, Bollen TL, Buskens E, Dejong CH, van Eijck CH, van Goor H, Hofker SS, Lameris JS, van Leeuwen MS, Ploeg RJ, van Ramshorst B, Schaapherder AF, Cuesta MA, Consten EC, Gouma DJ, van der Harst E, Hesselink EJ, Houdijk LP, Karsten TM, van Laarhoven CJ, Pierie JP, Rosman C, Bilgen EJ, Timmer R, van der Tweel I, de Wit RJ, Witteman BJ, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg.* 2006;6:6.
9. Tong Z, Li W, Yu W, Geng Y, Ke L, Nie Y, et al. Percutaneous catheter drainage for infective pancreatic necrosis: is it always the first choice for all patients? *Pancreas.* 2012;41(2):302-5.
10. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Lameris JS, Kruijff PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1491-502.
11. da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2014;101(1):e65-79.
12. van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, van Goor H, Boermeester MA, Dejong CH, Gooszen HG, van der Harst E, van Eijck CH, van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery.* 2014;155(3):442-8.
13. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg.* 2008;247(2):294-9.
14. van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Boermeester MA, Bruno MJ, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, Gooszen HG, Horvath KD, van Lienden KP, van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford).* 2016;18(1):49-56.
15. Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet.* 1995;346(8976):663-7.
16. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176(5):480-3.
17. 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.
18. García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):768-74.
 19. Rasch S, Phillip V, Reichel S, Rau B, Zapf C, Rosendahl J, et al. Open Surgical versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas-A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163651.
 20. Howard TJ, Patel JB, Zyromski N, Sandrasegaran K, Yu J, Nakeeb A, et al. Declining morbidity and mortality rates in the surgical management of pancreatic necrosis. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(1):43-9.
 21. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(4):969-75.
 22. van Grinsven J, van Santvoort HC, Boermeester MA, Dejong CH, van Eijck CH, Fockens P, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):306-12.
 23. Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg.* 2013;257(4):737-50.
 24. Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S, Bakker OJ, Ahmed Ali U, van Goor H, Boermeester MA, Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 2016;263(4):787-92.
 25. van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley JW, et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc.* 2014;28(5):1425-38. Erratum in: *Surg Endosc.* 2014;28(6):2003.
 26. Voermans RP, Besselink MG, Fockens P. Endoscopic management of walled-off pancreatic necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(1):20-6.
 27. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(10):1053-61.
 28. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:161.
 29. Götzinger P, Wamser P, Exner R, Schwanzer E, Jakesz R, Fugger R, et al. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival. *Surg Infect (Larchmt).* 2003;4(2):205-11.
 30. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL, Vege SS; International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas.* 2012;41(8):1176-94.
 31. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, Boermeester MA, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, van Ramshorst B, Schaapherder AF, van der Harst E, Hofker S, Nieuwenhuijs VB, Brink MA, Kruij PM, Manusama ER, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, Cuesta MA, Wahab PJ, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1254-63.
 32. Cirocchi R, Trastulli S, Desiderio J, Boselli C, Parisi A, Noya G, et al. Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013;23(1):8-20.

33. Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16925-34.
34. Madenci AL, Michailidou M, Chiou G, Thabet A, Fernandez-del Castillo C, Fagenholz PJ. A contemporary series of patients undergoing open debridement for necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 2014;208(3):324-31.
35. Doctor N, Philip S, Gandhi V, Hussain M, Barreto SG. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(3):366-71.
36. Logue JA, Carter CR. Minimally invasive necrosectomy techniques in severe acute pancreatitis: role of percutaneous necrosectomy and video-assisted retroperitoneal debridement. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:693040.
37. Fagniez PL, Rotman N, Kracht M. Direct retroperitoneal approach to necrosis in severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76(3):264-7.
38. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Rosso E, Garvey CJ, et al. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. *Dig Surg.* 2003;20(4):270-7.
39. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg.* 2000;232(2):175-80.
40. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MG, Polydoros F, Evans JC, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 2016;263(5):992-1001.
41. Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg.* 2010;251(5):787-93.
42. Parekh D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: a new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2006;141(9):895-902.
43. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas.* 2005;30(3):195-9.
44. Lee JK, Kwak KK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Ryu JK, et al. The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas.* 2007;34(4):399-404.
45. Rasslan R, da Costa Ferreira Novo F, Rocha MC, Bitran A, de Souza Rocha M, de Oliveira Bernini C, et al. Pancreatic necrosis and gas in the retroperitoneum: treatment with antibiotics alone. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(2):87-94.

Recebido em: 25/04/2017

Aceito para publicação em: 01/06/2017

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Roberto Rasslan

E-mail: robertorasslan@uol.com.br / roberto.rasslan@hc.fm.usp.r