



Abordagem geral da pancreatite aguda

General approach to acute pancreatitis

Abordaje general de la pancreatitis aguda

Bruna Ribeiro Nogueira¹, Amanda Ribeiro Rivello¹, Ivana de Almeida Castro¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Pancreatite Aguda (PA). **Revisão bibliográfica:** A PA é uma das principais causas de internações hospitalares relacionadas ao trato gastrointestinal. Em geral, cálculos biliares e abuso de álcool são as duas causas mais comuns de PA, enquanto a hipertrigliceridemia ocupa o terceiro lugar com tendência crescente. Embora muitas vezes autolimitado, 20% dos pacientes com PA evoluem para uma forma mais grave com falência de órgãos e mortalidade entre 15% e 35%. A falência de órgãos geralmente se manifesta com insuficiência respiratória, renal ou cardiovascular. **Considerações finais:** A pancreatite aguda é uma doença inflamatória súbita do pâncreas cuja incidência aumentou mais de 20% nos últimos 20 anos. Aproximadamente 20% das pessoas afetadas desenvolvem doença grave, resultando em alta morbidade e mortalidade. Não havendo uma terapêutica específica, o manejo atual gira em torno de ressuscitação volêmica precoce, controle da dor e nutrição. Os cuidados de suporte com a utilização de hidratação intravenosa com fluidos são a base do tratamento da PA nas primeiras 12 a 24 horas, juntamente com a nutrição enteral e o manejo da dor com opióides.

Palavras-chave: Pancreatite aguda, Gastroenterologia, Pâncreas

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Acute Pancreatitis (AP). **Bibliographic review:** PA is one of the main causes of hospital admissions related to the gastrointestinal tract. In general, gallstones and alcohol abuse are the two most common causes of AP, while hypertriglyceridemia ranks third with an increasing trend. Although often self-limiting, 20% of patients with AP progress to a more severe form with organ failure and mortality between 15% and 35%. Organ failure usually manifests as respiratory, renal, or cardiovascular failure. **Final considerations:** Acute pancreatitis is a sudden inflammatory disease of the pancreas whose incidence has increased by more than 20% in the last 20 years. Approximately 20% of affected people develop severe disease, resulting in high morbidity and mortality. As there is no specific therapy, current management revolves around early fluid resuscitation, pain control, and nutrition. Supportive care using intravenous fluid hydration is the mainstay of BP management in the first 12 to 24 hours, along with enteral nutrition and pain management with opioids.

Keywords: Acute pancreatitis, Gastroenterology, Pancreas

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Pancreatitis Aguda (PA). **Revisión bibliográfica:** La AP es una de las principales causas de ingresos hospitalarios relacionados con el tracto gastrointestinal. En general, los cálculos biliares y el abuso de alcohol son las dos causas más comunes de PA, mientras que la hipertrigliceridemia ocupa el tercer lugar con una tendencia creciente. Aunque a menudo es autolimitada, el 20% de los pacientes con PA progresan a una forma más grave con insuficiencia orgánica y una mortalidad de entre el 15 y el 35%. La insuficiencia orgánica generalmente se manifiesta como insuficiencia respiratoria,

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

renal o cardiovascular. **Consideraciones finales:** La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria súbita del páncreas cuya incidencia ha aumentado más de un 20% en los últimos 20 años. Aproximadamente el 20% de las personas afectadas desarrollan una enfermedad grave, lo que resulta en una alta morbilidad y mortalidad. Como no existe una terapia específica, el manejo actual gira en torno a la reanimación temprana con líquidos, el control del dolor y la nutrición. La atención de apoyo mediante la hidratación con líquidos por vía intravenosa es el pilar del control de la PA en las primeras 12 a 24 horas, junto con la nutrición enteral y el control del dolor con opiáceos.

Palabras clave: Pancreatitis aguda, Gastroenterología, Páncreas

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda (PA) é uma das principais causas de internações hospitalares relacionadas ao trato gastrointestinal. Existem diferenças regionais e étnicas na etiologia da PA, influenciadas por fatores como hábitos alimentares, consumo de álcool e predisposição genética. Em países ocidentais, a doença biliar é a principal causa, enquanto em algumas regiões da Ásia, a pancreatite induzida por hipertrigliceridemia é mais comum. Além disso, populações com maior predisposição genética para doenças metabólicas, como afrodescendentes e hispânicos, podem apresentar maior incidência de formas mais graves da doença. Em geral, cálculos biliares e abuso de álcool são as duas causas mais comuns de PA, enquanto a hipertrigliceridemia ocupa o terceiro lugar com tendência crescente. Outras causas menos comuns incluem hipercalcemia, tabagismo, reações a medicamentos, fatores genéticos, entre outros (PENG C, et al., 2021).

A maioria dos países do mundo ocidental relatou uma incidência crescente de pancreatite aguda, que tem sido causada predominantemente por doença biliar. Cerca de 80% dos casos de PA são PA leves, com apenas alterações intersticiais do pâncreas, que geralmente podem ser aliviadas em 2 semanas, enquanto pacientes com PA grave podem desenvolver falência orgânica persistente e evoluir para óbito. (IANNUZZI JP, et al., 2022; PENG C, et al., 2021). Embora muitas vezes autolimitada, 20% dos pacientes com PA evoluem para uma forma mais grave com falência de órgãos e mortalidade entre 15% e 35%. A falência de órgãos geralmente se manifesta com insuficiência respiratória, renal ou cardiovascular (BARRETO SG, et al., 2021; GLIEM N, et al., 2021).

No Brasil, a pancreatite aguda também representa um problema significativo de saúde pública. De acordo com o Ministério da Saúde, há um aumento progressivo no número de internações por PA nos últimos anos, principalmente associado a colelitíase e ao consumo excessivo de álcool. Estudos apontam que a taxa de mortalidade pode variar entre 5% a 10% nos casos leves, podendo ultrapassar 30% nas formas graves, especialmente quando há falência múltipla de órgãos. Além disso, há variações na incidência da doença entre as regiões do país, sendo mais prevalente no Sudeste e Sul, onde há maior consumo de álcool e taxas mais altas de obesidade, fatores de risco reconhecidos para a PA (SANTOS MC, et al., 2024)

Nesse sentido, o conhecimento acerca da PA torna-se imperativo a fim de propiciar um manejo eficiente com diagnóstico e tratamento precoce e adequado com o intuito de reduzir a morbimortalidade pela doença. O objetivo do estudo foi analisar as características da Pancreatite Aguda.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória súbita do pâncreas. Nos últimos 20 anos, a incidência da doença aumentou mais de 20%. Atualmente, a PA é um dos motivos mais comuns de internação por doenças gastrointestinais (SOUZA FL, et al., 2024). A incidência global de pancreatite aguda é de 34 casos por 100.000 habitantes em geral por ano, sem diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres. A doença afeta predominantemente pessoas de meia-idade ou mais velhas (PETROV MS e YADAV D, 2019; FERREIRA SM, et al., 2023).

A incidência de PA está aumentando nos Estados Unidos e na Europa. Aproximadamente 20% das pessoas afetadas desenvolvem doença grave, resultando em alta morbidade e mortalidade. Nos locais da

América Latina, o sexo feminino foi predominante, sendo a etiologia biliar a mais comum. A América Latina é conhecida por ter a maior taxa de cálculos biliares (mais comum entre as mulheres) em comparação com outras partes do mundo. Um estudo argentino revelou achados semelhantes, com etiologia biliar respondendo por 88% de todas as causas e 58% dos indivíduos do sexo feminino (MATTA B, et al., 2020).

A pancreatite aguda está associada a morbidade e mortalidade significativas, com custos de hospitalização de mais de US\$ 30.000 por pessoa nos Estados Unidos. A mortalidade por pancreatite é de aproximadamente 1% do total, entretanto, entre pacientes hospitalizados com pancreatite e falência de órgãos ou necrose pancreática, a mortalidade pode chegar a 30%-40% (IANNUZZI JP, et al., 2022; LI XY, et al., 2020).

Fisiopatologia

Atualmente, é geralmente aceito que PA inicia inflamação local e lesão no pâncreas; então a inflamação é amplificada devido à cascata inflamatória, o que acaba levando à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), síndromes de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) ou mesmo falência de múltiplos órgãos (FMO). No entanto, devido a um mecanismo fisiopatológico obscuro, a PA permanece com incidência e mortalidade consideráveis. Portanto, é essencial explorar a patogênese da PA, especialmente os mecanismos de inflamação e ativação da resposta imune (PENG C, et al., 2021; SEPÚLVEDA EVF e GUERRERO-LOZANO R, 2019).

As respostas imunes são parte integrante da patogênese da pancreatite. Evidências mostram que a inflamação sistêmica excessiva associada à PA é consequência da ativação descontrolada ou desregulada do sistema imunológico. Na fase inicial da PA, a lesão das células acinares pancreáticas ocorre em ambiente asséptico, uma vez que o pâncreas não inflamado é um órgão estéril, o que leva à liberação de mediadores pró-inflamatórios, infiltração de células imunes e inflamação estéril. Portanto, os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) não desempenham nenhum papel no recrutamento e ativação de células imunes no início do AP. Em vez disso, as células acinares pancreáticas necrosadas liberam vários tipos de padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs), incluindo a proteína 1 da caixa do grupo de alta mobilidade (HMGB1), auto-DNA e assim por diante. Posteriormente, esses DAMPs ativam os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) das células imunes infiltrantes para produzir mais mediadores inflamatórios, que por sua vez promovem mais infiltração das células imunes e agravam a inflamação (PENG C, et al., 2021; HABTEZION A, et al., 2019).

Várias células imunes começam a se infiltrar no pâncreas minutos após o início da PA e estão intimamente relacionadas à gravidade e prognóstico da PA. Essas células imunes infiltradas incluem células imunes inatas, como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastócitos, células natural killer (células NK), bem como células imunes adaptativas, como linfócitos T, linfócitos B. Células do sistema imune inato como neutrófilos e macrófagos representam a maioria das células infiltrantes. Geralmente, a infiltração de células imunes, como mecanismo de defesa, é benéfica para a recuperação da doença. No entanto, em alguns casos, os fatores patogênicos não podem ser eliminados em curto prazo, e a resposta inflamatória relacionada às células imunes persistirá e se amplificará, o que pode agravar ainda mais o dano pancreático e contribuir para a inflamação sistêmica (HABTEZION A, et al., 2019; BARRETO SG, et al., 2021; PENG C, et al., 2021).

Causas para pancreatite aguda

As causas mais comuns de pancreatite aguda são cálculos biliares e uso de álcool. A PA biliar ou relacionada a cálculos biliares (PAB) ocorre duas vezes mais que a PA induzida por álcool (PAA). A PAA é causada pelo consumo regular e excessivo de álcool, geralmente com história clínica > 5 anos e > 50-100 g/dia. A hipertrigliceridemia (HTG) com concentrações séricas de triglicerídeos > 11,3 mM é o terceiro fator etiológico conhecido mais comum (9%) da doença (IANNUZZI JP, et al., 2022; SOUZA FL, et al., 2024; PAUL J., et al., 2020).

Outras causas notáveis são metabólicas (hipercalcemia, hipertrigliceridemia), induzida por drogas, autoimune, colangiopancreatografia retrógrada pós-endoscópica (CPRE), trauma, infecciosa, congênita ou genética e idiopática. Até o momento, não existem critérios diagnósticos padronizados para AP pós-CPRE (PAP). As diretrizes recomendadas por são os mais comumente aplicados, o que sugere o diagnóstico de

PAP se a pancreatite se desenvolver dentro de 24 horas após o procedimento. Com muitas dessas condições em ascensão, projeta-se que a carga da pancreatite continue a aumentar na próxima geração (BÁLINT ER, et al., 2020; IANNUZZI JP, et al., 2022).

Em crianças, uma variedade de etiologias pode resultar em PA em crianças, incluindo estrutural/anatômica, obstrutiva/biliar, trauma, infecções, toxinas, doenças metabólicas, sistêmicas, erros inatos do metabolismo e predisposições genéticas. Estas são muito mais prevalentes em comparação com a PA do adulto (SANTOS MC, et al., 2024).

Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico de pancreatite aguda (PA) é baseado em níveis séricos elevados de lipase (pelo menos 3 vezes o limite superior do normal) e dor abdominal epigástrica moderada a grave, que pode irradiar para o dorso, dura várias horas a dias, aumenta ao comer ou beber e diminui pela posição joelho-peito/fetal. Devido à sua alta sensibilidade e especificidade, a lipase sérica é o principal marcador sérico diagnóstico da pancreatite aguda. A especificidade (50% a 99%) e a sensibilidade (86% a 100%) da lipase são maiores que a amilase para o diagnóstico de PA. A concentração de lipase no soro aumenta dentro de 3 a 6 horas após o início da PA, atinge o pico em 24 horas e permanece em torno de 1 a 2 semanas antes de voltar ao nível normal (PAUL J, 2020; BARRETO SG, et al., 2021; SEPÚLVEDA EVF, GUERRERO-LOZANO R, et al., 2019; GLIEM N, et al., 2021).

Cerca de 90% dos pacientes de PA apresentam náuseas e vômitos devido à inflamação peripancreática envolvendo a parede gástrica posterior que leva à gastroparesia e causando íleo paralítico localizado ou generalizado. Apesar da prática clínica comum, a TC de rotina não é indicada e não é recomendada pelas diretrizes internacionais para diagnóstico em pacientes com apresentação clínica típica. A ressonância magnética do abdome geralmente é aconselhada às grávidas (para evitar a radiação de avaliação de gravidade TC), aos alérgicos ao contraste usado para TC aprimorada e àqueles que têm insuficiência renal (BARRETO SG, et al., 2021; SEPÚLVEDA EVF, GUERRERO-LOZANO R, et al., 2019; PAUL J, 2020).

Além dos exames laboratoriais de rotina (hemograma, lipase, proteína C reativa, glicose, cálcio e enzimas hepáticas e colestase), a ultrassonografia transabdominal faz parte dos exames básicos e muitas vezes pode ajudar a identificar a causa desencadeante da PA, principalmente em pacientes com cálculos biliares, colecistite aguda e colestase intra ou extra-hepática. Uma indicação clara para TC precoce existe apenas em casos de incerteza diagnóstica, suspeita de perfuração de órgão ou sangramento intra-abdominal agudo. A TC de abdome deve ser realizada em pacientes que apresentam pancreatite grave ou apresentam inicialmente pancreatite leve a moderada, mas sem melhora após vários dias de terapia de suporte (SEPÚLVEDA EVF, et al., 2019; GLIEM N, et al., 2021; YI KQ, et al., 2021).

A leucocitose é um achado laboratorial comum da PA no curso inicial devido à resposta inflamatória sistêmica, mas em estágio mais avançado (7 a 10 dias após o início da PA) indica infecção. O nível de transaminases hepáticas pode estar elevado em pacientes com pancreatite causada por abuso de álcool ou pancreatite biliar. Cerca de 20% dos pacientes com PA apresentam icterícia e a icterícia associada à pancreatite na ausência de coledocolitíase geralmente está relacionada ao envolvimento hepatocelular. Nível sérico de alanina aminotransferases (ALT) maior que três vezes ou mais acima do normal sugere pancreatite biliar em vez de alcoólica e nível de ALT maior que 150 UI/l tem valor preditivo positivo de 95% no diagnóstico de pancreatite biliar. A elevação leve do nível de açúcar no sangue também é observada devido à diminuição da secreção de insulina e aumento dos níveis de glucagon (PAUL J, 2020; GLIEM N, et al., 2021).

Classificação da pancreatite aguda

Com base na Classificação de Atlanta Revisada (CAR), a gravidade da PA pode ser categorizada em três grupos: leve, moderadamente grave e grave. Embora a maioria dos casos seja leve com curso autolimitado, a taxa de mortalidade da PA grave pode chegar a 30%. A falência de órgãos (FO) é o determinante mais importante desse sistema de classificação (PAUL J, 2020; SOUZA FL, et al., 2024). Pacientes com PA leve não apresentam disfunção orgânica e geralmente se recuperam em uma semana. A PA moderadamente grave resolve-se mais lentamente e pode exigir intervenções devido à presença de falência orgânica

transitória (TOF, < 48 h). A PA grave resulta em falência orgânica persistente (FOP) que dura > 48 h. A falência múltipla de órgãos é definida como a falência de dois ou mais sistemas orgânicos, podendo ser transitória ou persistente. Os três órgãos extrapancreáticos mais comumente acometidos pela PA são os pulmões, o coração e os rins (SOUZA FL, et al., 2024).

Aproximadamente 25% dos pacientes com PA desenvolvem complicações graves e precisam ser internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Complicações locais também podem ocorrer em casos de PA moderadamente grave e grave, que incluem coleções líquidas peripancreáticas agudas, pseudocistos pancreáticos, coleções necróticas agudas e necrose murada (BÁLINT ER, et al., 2020; PAUL J, 2020).

Cerca de 20% dos pacientes apresentam PA recorrente (PAR), que se refere a uma condição clínica definida por episódios repetidos de PA, 10% dos pacientes com PA com episódio único e 36% com PAR evoluem para pancreatite crônica (PC). O risco de progressão para PC aumenta com o consumo excessivo de álcool, tabagismo e sexo masculino. Cerca de 5% dos pacientes com PC desenvolvem câncer de pâncreas (BÁLINT ER, et al., 2020; ZHOU H, et al., 2019).

A detecção da gravidade da PA é importante para o reconhecimento precoce de complicações pancreáticas, decisões terapêuticas, triagem de pacientes para níveis mais altos de atendimento, como UTI, e prognóstico. Vários parâmetros únicos ou escores mais complexos foram desenvolvidos para avaliar a gravidade da PA. O escore de Ranson é o escore mais antigo para a predição da gravidade da PA. Envolve 11 parâmetros, incluindo 5 parâmetros avaliados na admissão (escores 0-5) e 6 parâmetros - 48 h depois (escores 0-6). Embora um escore ≥ 3 tenha alta sensibilidade e especificidade em relação a um curso grave de PA (83,9% e 78,0%, respectivamente) e um valor preditivo negativo de 94,5%, a gravidade não pode ser prevista antes de 48 h após a admissão (MROWIEC S, 2021; PAUL J, 2020; YI KQ, et al., 2021).

Pancreatite aguda grave

A pancreatite aguda grave (PAS) é uma das doenças devastadoras que levam à internação em unidade de terapia intensiva (UTI). A alta mortalidade é devido às complicações graves, incluindo SIRS e MOF. Estudos em animais e humanos demonstraram que o dano da função da barreira intestinal acelera o desenvolvimento de complicações infecciosas locais e sistêmicas. Na fase inicial da SAP, a permeabilidade intestinal está significativamente aumentada, o que resulta na translocação de mediadores inflamatórios e produtos tóxicos. Além disso, a microbiota intestinal tem a chance de circulação sistêmica através das células epiteliais intestinais danificadas. Como consequência, a sepse ou necrose pancreática infectada ocorre na fase inicial da PAS. Assim, a manutenção da função da barreira intestinal na fase inicial é fundamental para a mortalidade e prognóstico (SONG J, et al., 2018; LI XY, et al., 2020; COFARU FA, et al., 2020).

Na ausência de tratamento específico, o manejo atual gira em torno de ressuscitação volêmica precoce, controle da dor e nutrição (BARRETO SG, et al., 2021). Os cuidados de suporte com o uso de hidratação intravenosa com fluidos são a base do tratamento da PA nas primeiras 12 a 24 horas. A hipovolemia na PA é impulsionada pelo espaçamento do terço e pela depleção do volume intravascular. As diretrizes defendem a ressuscitação volêmica precoce para corrigir a depleção intravascular, a fim de reduzir a morbimortalidade associada à PA. As diretrizes não recomendam a favor ou contra a solução salina normal versus Ringer com lactato (LR), mas desaconselham o uso de fluidos de hidroxietilamido (DUTTA AK, et al. 2020; YI KQ, et al., 2021; REGNÉR S, ANDERSSON B, et al., 2021).

Inicialmente, a reidratação com Ringer 5–10 ml/kg/h é recomendada até que as metas de reidratação (diurese 0,5–1 ml/kg/h e frequência cardíaca <120) sejam alcançadas. Para muitos pacientes, 2.500 a 4.000 mL nas primeiras 24 horas são suficientes para ressuscitação. Medidas repetidas de creatinina e hematócrito também podem ser usadas para orientar a fluidoterapia. O tratamento multimodal da dor que inclui opiáceos é recomendado (REGNÉR S e ANDERSSON B, 2021).

Na PAS, a resposta inflamatória induzida por necrose ou infecção secundária leva ao aumento da necessidade calórica e perda de massa proteica. Isso contribui para a deterioração nutricional e o balanço negativo de nitrogênio, o que leva ainda mais ao dano da função e estrutura dos órgãos vitais. Assim, o manejo nutricional precoce desempenha um papel importante nos pacientes com PAS. A nutrição parenteral

(NP) tem sido considerada o cuidado padrão para fornecer nutrientes e pode evitar a estimulação pancreática. Mas, a NP pode levar à atrofia intestinal e atenuar a função da barreira intestinal (SONG J, et al., 2018; e MROWIEC S, 2021).

A nutrição enteral (NE) é considerada melhor na manutenção da função e estrutura da mucosa intestinal. Para evitar a estimulação pancreática, a via de NE é administrada além do ligamento de Treitz, o que resulta em estimulação mínima ou insignificante. Algumas revisões sugeriram que a NE precoce (começando dentro de (24 a 48 horas após a admissão hospitalar) estava associada a uma redução na mortalidade, MOF e infecções em comparação com a NE tardia ou NP nos pacientes com pancreatite aguda. A NE padrão precoce, mesmo pequenas quantidades de NE, pode melhorar a função da barreira intestinal por afetar a permeabilidade intestinal, translocação bacteriana e células imunocompetentes (LI XY, et al., 2020; SONG J, et al., 2018; YI KQ, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória súbita do pâncreas cuja incidência aumentou mais de 20% nos últimos 20 anos. Aproximadamente 20% das pessoas afetadas desenvolvem doença grave, resultando em alta morbidade e mortalidade. Não havendo uma terapêutica específica, o manejo atual gira em torno de ressuscitação volêmica precoce, controle da dor e nutrição. Os cuidados de suporte com a utilização de hidratação intravenosa com fluidos são a base do tratamento da PA nas primeiras 12 a 24 horas, juntamente com a nutrição enteral e o manejo da dor com opióides.

REFERÊNCIAS

1. SANTOS MC, et al. Incidência de pancreatite aguda: impactos na saúde pública e perspectivas futuras. *Brazilian Journal of Integrated Health Sciences*, 2024; 6(2): 25-33.
2. SOUZA FL, et al. Mortalidade por pancreatite aguda no Brasil no período de 2013 a 2018. *Devel*, 2024; 10(7): e45649.
3. BARRETO SG, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*, 2021; 70(1): 194-203.
4. COFARU FA, et al. Assessment of severity of acute pancreatitis over time. *Rom J Intern Med*, 2020; 58(2): 47-54.
5. FERREIRA SM, et al. Pesquisa nacional sobre condutas na pancreatite aguda. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2023; 50(3): e20239.
6. DUTTA AK, et al. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020 Mar; 3(3): CD010582.
7. GLIEM N, et al. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion*, 2021; 102(4): 503-507.
8. YI KQ, et al. Appraisal of the diagnostic procedures of acute pancreatitis in the guidelines. *Syst Rev*, 2021; 10(1): 17.
9. REGNÉR S, ANDERSSON B. Short report of Swedish guidelines for Acute Pancreatitis. *Lakartidningen*, 2021; 118: 20192.
10. PAUL J. Recent Advances in Diagnosis and Severity Assessment of Acute Pancreatitis. *Prague Med Rep*, 2020; 121(2): 65-86.
11. HABTEZION A, et al. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*, 2019; 156(7): 1941-1950.
12. IANNUZZI JP, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2022; 162(1): 122-134.
13. BÁLINT ER, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2020; 10(1): 17936.
14. LI XY, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2020; 26(18): 2187-2193.

15. MATTA B, et al. Worldwide Variations in Demographics, Management, and Outcomes of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020; 18(7): 1567-1575.
16. ZHOU H, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98(16): e15275.
17. SEPÚLVEDA EVF, GUERRERO-LOZANO R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*, 2019; 95(6): 713-719.
18. PAUL J. Recent Advances in Diagnosis and Severity Assessment of Acute Pancreatitis. *Prague Med Rep*, 2020; 121(2): 65-86.
19. PENG C, et al. The Role of Pancreatic Infiltrating Innate Immune Cells in Acute Pancreatitis. *Int J Med Sci*, 2021; 18(2): 534-545.
20. PETROV MS, YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019; 16(3): 175-184.
21. REGNÉR S, ANDERSSON B. Short report of Swedish guidelines for Acute Pancreatitis. *Lakartidningen*, 2021; 118: 2019.