

BMJ Best Practice

Pancreatite crônica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	22
Critérios de diagnóstico	25
Tratamento	29
Abordagem passo a passo do tratamento	29
Visão geral do tratamento	35
Opções de tratamento	37
Novidades	49
Acompanhamento	50
Recomendações	50
Complicações	50
Prognóstico	54
Diretrizes	55
Diretrizes de diagnóstico	55
Diretrizes de tratamento	56
Nível de evidência	58
Referências	59
Aviso legal	82

Resumo

- ◇ Comumente associado à ingestão crônica de bebidas alcoólicas (>75%).
- ◇ As características típicas são dor abdominal epigástrica que irradia para o dorso, esteatorreia, desnutrição e diabetes mellitus.
- ◇ O diagnóstico baseia-se em achados clínicos e exames de imagem.
- ◇ As causas subjacentes e os fatores desencadeantes são tratados. Não há terapia definitiva; o tratamento tem como objetivo o alívio dos sintomas.
- ◇ As complicações comuns incluem dependência de narcóticos, pseudocistos pancreáticos, calcificação pancreática, diabetes mellitus e má absorção.

Definição

A pancreatite é um diagnóstico clínico definido por inflamação pancreática. Embora nem sempre clinicamente distinguível, a pancreatite pode ser definida como aguda ou crônica. A pancreatite aguda é uma lesão pancreática autolimitada e reversível, associada à dor abdominal na região médio-epigástrica e níveis séricos elevados das enzimas pancreáticas, enquanto a pancreatite crônica caracteriza-se por dor abdominal recorrente ou persistente e lesão progressiva no pâncreas e nas estruturas circundantes, resultando em cicatrização e perda de função. Em pessoas com crises recorrentes de pancreatite, identificar a causa e o tipo de pancreatite envolve distinguir entre 4 entidades:[1]

(1) Pancreatite aguda recorrente: existe uma causa identificável de pancreatite aguda que não causa pancreatite crônica (por exemplo, cálculos biliares, medicamentos, hipercalcemia, etc).

(2) Pancreatite idiopática: a avaliação exaustiva não identifica nenhuma causa. Na maioria das vezes, isso representa pancreatite crônica recidivante ou pancreatite crônica definitiva.

(3) Pancreatite crônica recidivante: os pacientes têm dor recorrente não reconhecida clinicamente como pancreatite crônica (sem características marcantes), mas apresentam alterações patológicas nas amostras de tecido.

(4) Pancreatite crônica estabelecida: características marcantes da pancreatite crônica estão presentes, inclusive redução da função exócrina pancreática, má absorção, diabetes e calcificações pancreáticas.

Epidemiologia

A doença pancreática benigna, inclusive a pancreatite crônica, afeta de 5 a 24 milhões de pessoas nos EUA e, em 2004, respondeu por 445,000 hospitalizações e 881,000 consultas médicas.[16] [17] A incidência, a prevalência e a mortalidade relatadas da pancreatite crônica variam em razão das diferenças nos desenhos de estudo, nos critérios diagnósticos e na geografia. Com base em estudos de autópsia, a prevalência de pancreatite crônica varia de 0.04% [18] a 5%. [19] A incidência geral varia de 2 a 14 casos por ano, a cada 100,000 pessoas, e os dados de prevalência (limitados a um número limitado de populações) variam de 0.04% a 0.05% que, [20] [21] nos EUA, afetariam uma estimativa de 150,000 a 200,000 pessoas, com um custo estimado de \$3.6 bilhões anualmente. [22] Grandes estudos populacionais demonstram similaridades. Uma pesquisa nacional francesa relatou uma incidência de 8.3 a cada 100,000 pessoas por ano e uma prevalência de 0.03% (16,000 de 60,400,000 habitantes), [23] enquanto um estudo com pessoas do município de Olmsted, Minnesota, no período de 1977 a 2006 relatou uma incidência de 4.35 por 100,000 pessoas por ano e uma prevalência de 0.04%. [24] No único estudo prospectivo, a incidência de pancreatite crônica na população dinamarquesa foi relatada como 8.2 casos por ano por 100,000 pessoas, e uma prevalência de 0.03%. [25] Uma metanálise de 14 estudos sugeriu que a prevalência de pancreatite crônica foi de 10% após uma primeira crise de pancreatite e de 36% após várias crises. [26] No sul da Índia, a prevalência de pancreatite crônica foi relatada como 114 a 200 casos a cada 100,000 pessoas. Esses números são muito altos e se referem, predominantemente, à pancreatite idiopática/tropical. [27] A primeira pesquisa no Japão (usando os critérios diagnósticos da Japan Pancreas Society), realizada em 2002, estimou que a prevalência de pancreatite autoimune era de 0.82 a cada 100,000 pessoas. A prevalência foi maior em homens acima de 45 anos de idade. [28] Em 1999, a pancreatite crônica foi responsável por 3289 mortes nos EUA, ficando em 235º lugar como a principal causa de morte. A idade no momento da manifestação varia com a etiologia. A pancreatite hereditária tem um pico de apresentação entre 10 e 14 anos de idade; a pancreatite crônica idiopática juvenil, entre 19 e 23 anos de idade; a pancreatite crônica

alcoólica, entre 36 e 44 anos de idade, e a pancreatite crônica idiopática senil, entre 56 e 62 anos de idade.[29] [30] [31]

Etiologia

No mundo inteiro, as principais causas de pancreatite crônica são as bebidas alcoólicas (70% a 80%); seguida pela pancreatite crônica idiopática[32] e outras categorias. Da mesma forma, cerca de 70% da pancreatite crônica no Ocidente está associada ao álcool,[33] apesar de estudos recentes e[24] multicêntricos nos EUA[34] estudos relatam uma frequência de 51% ou inferior. Estudos de autópsia mostram que a pancreatite crônica é 45 a 50 vezes mais comum em pessoas com perturbação de uso de álcool.[35] Não está claro se há um espectro contínuo de limites individuais para a toxicidade alcoólica ou um limite absoluto, pois os dados disponíveis são conflitantes.[36] Observações de uma metanálise corroboram uma relação linear entre a dose de álcool e o risco de pancreatite em homens, mas uma relação não linear (em J) em mulheres, com esta última possivelmente decorrente da inclusão de ex-bebedoras no grupo-controle.[37] Pequenos estudos relatam que o logaritmo de consumo médio diário de bebidas alcoólicas está correlacionado linearmente ao risco de evoluir para pancreatite crônica.[38] A maioria dos pacientes relata um consumo de bebidas alcoólicas acima de 150 g por dia durante anos,[38] mas o risco de pancreatite crônica aumenta com o consumo de apenas 25 g por dia ou mais (cerca de 2 drinques).[39] Em contraste, um grande estudo multicêntrico relata que apenas o consumo pesado de bebidas alcoólicas (5 ou mais drinques por dia) aumenta o risco de pancreatite crônica significativamente.[34] No entanto, poucos alcoólicos desenvolvem pancreatite crônica[40] (não mais de 10%[40] mas provavelmente <3%[41] [42]), e o consumo total de bebidas alcoólicas por consumidores pesados não é maior entre aqueles que desenvolvem pancreatite crônica que naqueles que não a desenvolvem.[38] [43] [44] [45] Isso sugere que fatores associados são necessários para reduzir, de forma suficiente, o limite de álcool para induzir à pancreatite crônica.[36] [46] Estes incluem o tabagismo,[47] Dieta com alto teor de gordura/proteína,[38] predisposição genética (por exemplo, polimorfismo no gene uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase).[48] e possivelmente infecção por vírus Coxsackie.[49] [50] [51] Contrariamente, foi demonstrado que o consumo de café reduz o risco de pancreatite crônica alcoólica em fumantes de cigarro.[52]

Fisiopatologia

Os fatores desencadeantes, limites, respostas imunológicas e mecanismos celulares da pancreatite crônica não são claros. Teorias tradicionais para explicar a patogênese da pancreatite crônica incluem: estresse oxidativo, fatores tóxicos-metabólicos, obstrução ductal e necrose-fibrose.[47]

A hipótese do duto primário sugere que a primeira agressão ocorre nos ductos pancreáticos como uma reação primária autoimune ou inflamatória, enquanto que a hipótese do evento de pancreatite aguda sentinela[3] sugere que a primeira agressão ocorre em células acinares, desencadeando o sequestro das células inflamatórias e a secreção de citocinas.

A remoção dos fatores agressores resulta na cura, mas, com secreção persistente de citocinas, há secreção de colágeno pelas células estreladas do pâncreas fibrogênicas, criando condições para a fibrose e a pancreatite crônica. A janela de oportunidade para influenciar a história natural da pancreatite crônica não é clara, pois a remoção dos principais fatores de risco, como as bebidas alcoólicas, não resulta em reversão.[53] [54] [55] [56]

Os mecanismos de dor na pancreatite crônica não são claros, mas provavelmente são multifatoriais, incluindo inflamação pancreática, aumentos na pressão intrapancreática e isquemia relacionados à fibrose, fontes neurais de dor (inflamação na bainha do nervo, encarceramento fibrótico de nervos sensoriais e neuropatia) e causas extrapancreáticas (por exemplo, estenose do ducto colédoco, estenose duodenal e pseudocistos pancreáticos).^[57] Um foco importante de investigação atual é a origem neuropática da dor.^[58]

Classificação

Classificação de Sarles

Sarles classificou a pancreatite crônica em 3 grupos principais:^[2]

- Pancreatite obstrutiva
- Pancreatite inflamatória
- Pancreatite crônica litogênica ou calcificante.

TIGAR-O

A classificação etiológica de pancreatite crônica TIGAR-O incorpora uma abordagem mais pormenorizada em fatores de risco genéticos, ambientais, imunológicos e patobiológicos associados à pancreatite crônica.^[3] A classificação etiológica TIGAR-O consiste em 6 grupos:

1. Tóxico-metabólico

- Alcoólico
- Tabagismo
- Hipercalcemia
- Hiperlipidemia
- Doença renal crônica
- Medicamentos: abuso de fenacetina (associação fraca)^[4]
- Toxinas: compostos organoestânicos, por exemplo, dicloreto de dibutilestanho (DBTC)

2. Idiopática

- Início precoce
- Início tardio
- Tropical

3. Genética

- Pancreatite hereditária: mutações do tripsinogênio catiônico
- Mutações do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)
- Mutações do inibidor de serina protease, Kazal tipo 1 (SPINK1)
- Mutações do quimiotripsinogênio C (CTRC)^[5]
- Mutações no receptor sensor de cálcio (CASR, CASR)^{[6] [7]}
- Mutações na claudina-2 (CLDN2)^[8]
- Carboxipeptidase A1 (CPA1)^[9]
- Status não secretor da fucosiltransferase 2 (FUT2)^[10]
- Grupo sanguíneo ABO tipo B^[10]

4. Autoimune

- Pancreatite crônica autoimune isolada
- Pancreatite crônica autoimune síndrome associada à síndrome de Sjögren, doença inflamatória intestinal e cirrose biliar primária

5. Pancreatite aguda recorrente e grave

- Pós-necrótica (pancreatite aguda grave)
- Pancreatite aguda recorrente
- Doenças vasculares/isquemia
- Pós-irradiação

6. Obstrutiva

- Pâncreas divisum (controverso)[11] [12]
- Disfunções no esfíncter de Oddi (controverso)
- Obstrução ductal (por exemplo, tumor sólido, neoplasia mucinosa papilar intraductal)
- Cistos duodenais periampulares
- Cicatrizes pós-traumáticas no ducto pancreático.

Prevenção secundária

De acordo com as diretrizes da American Gastroenterological Association, o rastreamento para câncer de pâncreas deve ser realizado em dois grupos de pacientes com pancreatite crônica.[326] Na pancreatite hereditária, o rastreamento é iniciado aos 35 anos de idade. Em pessoas com história familiar positiva, o rastreamento é iniciado 10 anos antes da idade em que o câncer de pâncreas foi diagnosticado pela primeira vez.

Em 2011, a conferência do International Cancer of the Pancreas Screening Consortium[327] testes de rastreamento recomendados para os seguintes grupos de pacientes:

- >40 a 50 anos de idade com história familiar ou síndrome hereditária conferindo mais de 5% de risco ao longo da vida (por exemplo, pancreatite hereditária)
- >50 anos de idade com pancreatite idiopática ou sintomas abdominais e diabetes inicial

Os exames recomendados e de vigilância são ultrassonografia endoscópica ou colangiopancreatografia por ressonância magnética/ressonância nuclear magnética. No entanto, não há nenhum consenso com relação à frequência em que os pacientes devem ser examinados e quando os pacientes do grupo de alto risco devem ser encaminhados para cirurgia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem alcoólatra, de 41 anos, tem história de 6 anos de ataques recorrentes de pancreatite, caracterizada por dor epigástrica que irradia para o dorso. O ataque inicial exigiu hospitalização em razão da dor intensa. Testes bioquímicos mostraram níveis séricos de lipase e amilase >15 vezes o valor normal. Os ataques subsequentes foram menos intensos, tratados principalmente em ambiente ambulatorial, com duração menor que 10 dias e longos intervalos sem sintomas. Após a desintoxicação 6 meses atrás, ele não teve mais ataques, mas desenvolveu recentemente evidências de diabetes e esteatorreia. Imagens feitas por tomografia computadorizada mostram calcificações pancreáticas, mas nenhuma lesão cística ou de massa.

Outras apresentações

Em pacientes com idade mais avançada, a pancreatite crônica idiopática de início tardio e a pancreatite autoimune devem ser consideradas.[13] Na pancreatite crônica idiopática de início tardio, as características marcantes são a perda de peso, esteatorreia e calcificações pancreáticas. Apenas 50% dos pacientes se queixam de dor. Os pacientes com pancreatite autoimune apresentam, comumente, icterícia obstrutiva, perda de peso e, raramente, dor abdominal. É frequente a existência de alguma doença autoimune concomitante: por exemplo, diabetes mellitus.[14] [15] Em pacientes jovens, a pancreatite crônica idiopática juvenil deve ser considerada. Nesse caso, o paciente geralmente apresenta ataques recorrentes de pancreatite. Até 50% podem ter mutação genética, como mutação do gene do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística e/ou do inibidor de serina protease, Kazal tipo 1.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico pode ser desafiador. Os sintomas de pacientes individuais e os exames diagnósticos objetivos fornecem, individualmente, uma probabilidade de pancreatite crônica, mas o diagnóstico geralmente requer uma combinação de fatores. Vários critérios diagnósticos já foram propostos, mas nenhum é universalmente aceito. Em pacientes com doença de início tardio, a pancreatite autoimune[13] o câncer de pâncreas devem ser considerados e excluídos como diagnósticos diferenciais, o que pode ser desafiador. O diagnóstico de pancreatite crônica em estágios iniciais também é desafiador quando a dor é a única característica e os exames de imagem não são diagnósticos. Essa situação requer um acompanhamento prospectivo. Por exemplo, após um primeiro ataque de pancreatite aguda, 8% a 10% dos pacientes podem progredir para pancreatite crônica;[26] [82] a progressão é prevista independentemente por quatro variáveis: tabagismo atual, etiologia idiopática, etiologia de álcool e pancreatite necrosante.[82] Além disso, três estudos longitudinais relataram que de 26% a 50% dos pacientes com ataques idiopáticos (sem etiologia identificada) desenvolveram evidências de pancreatite crônica no período de 18 a 36 meses.[83] [84] [85]

Características clínicas

Principais características clínicas:

- Dor abdominal: ocorre em mais de 80% das pessoas no momento do diagnóstico.[30] A dor é epigástrica, incômoda, irradia para o dorso, diminui sentando-se para a frente e piora cerca de 30 minutos após as refeições.
- Icterícia: a incidência geral desse sintoma é de aproximadamente 10%.[86] Causada por compressão do ducto colédoco, sendo geralmente precedida por elevação da fosfatase alcalina sem icterícia ou outros sintomas. O câncer deve ser excluído se esse sintoma estiver presente.
- Esteatorreia: a incidência geral varia entre 8% e 22% no momento do diagnóstico.[30] A esteatorreia ocorre antes da azotorreia (má absorção de proteína alimentar). Causada por lesão, atrofia e perda de tecido pancreático exócrino por inflamação e fibrose da glândula. A ingestão de óleo mineral deve ser excluída na presença desse sintoma.
- Desnutrição: costuma se desenvolver por medo da comida (devido a dor), má absorção, ingestão alimentar deficitária relacionada ao abuso de álcool, e energia despendida no estado de repouso elevada em 30% a 50% dos pacientes.[87] Cerca de 10% a 15% dos pacientes necessitarão de suplementos nutricionais.[87]
- Diabetes mellitus e intolerância à glicose: a intolerância à glicose ocorre precocemente em razão de resistência insulínica, e o diabetes mellitus ocorre em estágios mais tardios devido à insulinoopenia. A prevalência geral de hiperglicemia é de 47%.[88] A incidência de diabetes mellitus varia de 0% a 22% no início dos sintomas e,[30] em mais de 80% após 25 anos.[89] Uma coorte prospectiva de 500 pacientes identificou dois fatores de risco independentes (calcificações pancreáticas e pancreatectomia distal),[89] mas um estudo retrospectivo muito maior de mais de 2000 pacientes identificou cinco fatores de risco independentes que não incluíam calcificações (alcoolismo, sexo masculino, esteatorreia, estenose biliar e pancreatectomia distal).[90]

Características clínicas inespecíficas adicionais incluem:

- Perda de peso: assim como a desnutrição, isso é causado pelo medo da comida (devido a dor), má absorção, ingestão alimentar deficitária relacionada ao abuso de álcool, e energia despendida no estado de repouso elevada. Entretanto, malignidade deve ser excluída.
- Deficiências de micronutrientes: assim como a desnutrição, isso é causado pelo medo da comida (devido a dor), má absorção, ingestão alimentar deficitária relacionada ao abuso de álcool, e energia despendida no estado de repouso elevada. A prevalência de deficiências de vitamina lipossolúvel é variável e reportada como 14.5% para vitamina A, 24.2% para vitamina E, e tão alta quanto 53% para vitamina D.[91] [92] Esses deficits podem levar potencialmente a problemas de saúde de longa duração, incluindo deficits visuais, defeitos neurológicos e saúde fraca dos ossos.
- Fratura por baixo impacto e baixa densidade mineral óssea: como na desnutrição, está relacionado a deficiências de micronutrientes e inflamação sistêmica aumentada.[93] A prevalência de fratura por baixo impacto tem sido relatada como 4.8%.[94] provavelmente devido às taxas de prevalência conjunta altas para osteopenia (39.8%) e osteoporose (23.4%).[95] O risco de fratura é maior se o álcool for um fator de risco subjacente para a pancreatite crônica e os pacientes apresentarem cirrose.[96]
- Náuseas e vômitos: ocorrem por complicações da pancreatite crônica em curto e longo prazo. Podem resultar de dor, obstrução duodenal ou do ducto biliar, ou de atividade mioelétrica gástrica pós-prandial alterada,[97] e é exacerbado por analgésicos narcóticos. Entretanto, permanece controverso se os pacientes com pancreatite crônica têm esvaziamento gástrico atrasado,[98] normal[99] ou esvaziamento gástrico rápido.[100] [101]
- Nódulos cutâneos: a lipase pancreática pode vazar na circulação e causar necrose gordurosa em locais não pancreáticos. Isso resulta em nódulos cutâneos dolorosos e indolores nos

membros, associados à febre e poliartrite.[102] [103] Cerca de 5% dos pacientes com pancreatite desenvolvem necrose gordurosa intramedular, mas isso geralmente não causa sintomas.[104]

- Dor nas articulações: ocorre em pelo menos 2 condições associadas à doença pancreática: necrose gordurosa metastática[103] e pancreatite autoimune relacionada à imunoglobulina G4 (IgG4), associadas à artrite reumatoide, com ou sem amiloidose secundária.[105]
- Distensão abdominal: ocorre como resultado de um pseudocisto aumentado, câncer de pâncreas, ascite pancreática por vazamento de suco de um ducto ou pseudocisto rompido, ou fibrose e obstrução duodenal levando à distensão gástrica.
- Dispneia: causada por derrame pleural, secundária a vazamento de suco de um ducto ou pseudocisto rompido, o qual extravasa para o espaço pleural.

A idade na manifestação fornece um indício sobre a etiologia subjacente. A pancreatite hereditária tem um pico de apresentação entre 10 e 14 anos de idade; a pancreatite crônica idiopática juvenil, entre 19 e 23 anos de idade; a pancreatite crônica alcoólica, entre 36 e 44 anos de idade, e a pancreatite crônica idiopática senil, entre 56 e 62 anos de idade.[29] [30] [31]

Exames iniciais

Não há consenso sobre um teste diagnóstico ideal ou sobre os critérios diagnósticos universalmente aceitos para a pancreatite crônica. Os exames iniciais incluem exames laboratoriais e raio-X de abdome. Se não houver calcificações pancreáticas, recomenda-se uma tomografia computadorizada dedicada do pâncreas conforme o protocolo (TC; que envolve uma TC do pâncreas com reconstrução das imagens). Dependendo da disponibilidade de TC, uma ultrassonografia (US) abdominal transcutânea pode ser prescrita como exame inicial.

Se o diagnóstico permanecer incerto, recomenda-se consultar um especialista em gastroenterologia para a consideração de exames adicionais, incluindo colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) (menos sensível para a doença leve a moderada), ultrassonografia endoscópica (USE) (sensível, mas com especificidade incerta), colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) (embora esse exame represente um risco ao paciente), bem como testes diretos da função pancreática, se disponíveis.

A especificidade da USE para o diagnóstico de pancreatite crônica em estágio inicial é incerta, mas a USE é preferível à CPRE para o diagnóstico de pancreatite crônica por apresentar menor custo e menor risco ao paciente, bem como pela detecção potencialmente mais precoce de alterações sutis.[106] [107]

A classificação de Cambridge determina a gravidade das alterações pancreáticas estruturais com base em anormalidades do ducto principal e nos ramos laterais observados na CPRE, na ultrassonografia abdominal transcutânea ou na TC, conforme mostrado abaixo:

- Escore 1 (normal). CPRE/US ou TC de boa qualidade visualizando toda a glândula sem sinais anormais.
- Escore 2 (equivoco). <3 ramos anormais na CPRE. Ducto pancreático principal de 2 a 4 mm de diâmetro ou glândula 1 a 2 vezes o tamanho normal na US/TC.
- Escore 3 (leve). 3 ou mais ramos anormais na CPRE. 2 ou mais das seguintes condições na US/TC: cavidades <10 mm, irregularidade do ducto, necrose aguda focal, heterogeneidade parenquimatosa, ecogenicidade aumentada da parede ductal, irregularidade do contorno da cabeça/corpo.
- Escore 4 (moderado). 3 ou mais ramos laterais anormais e ducto principal anormal na CPRE. Os achados na US/TC são iguais aos do Escore 3.

- Escore 5 (grave). Todas as condições acima e 1 ou mais das seguintes condições na CPRE: cavidade extensa >10 mm, falhas de enchimento intraductal, obstrução ductal (estenose), dilatação ou irregularidade do ducto. Todas as condições acima e 1 ou mais das seguintes condições na US/TC: cavidade extensa >10 mm, falhas de enchimento intraductal, obstrução ductal (estenose), dilatação ou irregularidade do ducto, cálculos/calcificação pancreática, invasão de órgão contíguo.

Um grande avanço seria diagnosticar com segurança a pancreatite crônica leve a moderada. A precisão diagnóstica da USE nessa situação requer mais estudos.

Para ajudar a estabelecer o diagnóstico, os médicos podem usar qualquer um entre vários critérios de diagnóstico clínico, os quais têm alto nível de concordância diagnóstica.^[108] Estes incluem os critérios de Ammann (workshop de Zurique),^{[29] [109]} um sistema de escore com múltiplos componentes criado pela Mayo Clinic,^{[30] [110]} Critérios de NNHEIM^[111] (modificado de Ammann^[29]) ou das diretrizes da Japanese Pancreas Society.^[112] Em geral, é necessário o acompanhamento do paciente para confirmar uma suspeita de pancreatite crônica leve a moderada.

Os critérios de Amman (workshop de Zurique) requerem a presença de pancreatite recorrente e 1 das seguintes condições:^{[29] [109]}

- Calcificações
- Lesões ductais de moderadas a graves, segundo os critérios de Cambridge
- Histologia pancreática típica
- Insuficiência exócrina persistente (esteatorreia pancreática há 2 anos ou mais).

O sistema de pontuação para diagnóstico da Mayo Clinic para a pancreatite crônica^{[30] [110]} foi desenvolvido principalmente para uso em estudos epidemiológicos. O diagnóstico baseia-se em um escore total de 4 ou mais derivados de critérios morfológicos e funcionais. Os critérios, com os escores associados entre parênteses, são os seguintes:

- Calcificação pancreática: definida (4) ou provável (2)
- Histologia: definida (4) ou provável (2)
- Esteatorreia ou nível de lipase menor que 2 desvios padrão abaixo do valor médio normal: determinado para cada laboratório (2)
- Anormalidades no ducto pancreático na CPRE, TC ou CPRM com o escore de classificação de Cambridge de 3 a 5 (3)
- Principais critérios clínicos: dor na parte superior do abdome ou perda de peso superior a 10 kg em 12 meses (2)
- Diabetes (glicose em jejum >140 mg/dL) (1).

Os critérios de M-ANNHEIM^[111] (modificado de Ammann^{[29] [109]}) quanto os critérios propostos pela Japanese Pancreas Society (JPS) são semelhantes àqueles de Ammann para avaliar os pacientes com sintomas e achados sugestivos de pancreatite crônica, mas diferem na graduação da probabilidade como definitiva, provável ou possível/limítrofe. Os critérios de M-ANNHEIM apresentam os mesmos 4 requisitos objetivos (estruturais e funcionais) que os critérios de Ammann para a pancreatite crônica definitiva, mas o critério clínico necessário é definido de forma mais ampla. A dor abdominal típica pode substituir evidências de pancreatite aguda recorrente e nenhuma das duas é necessária para a pancreatite indolor primária. Um sistema de escore de M-ANNHEIM separado determina a gravidade clínica da pancreatite crônica usando critérios semelhantes aos do sistema da Mayo Clinic.^{[30] [110]} Os critérios da JPS para a pancreatite crônica definitiva são semelhantes àqueles de Ammann e de M-ANNHEIM, exceto pelo

fato de apresentarem diferentes definições para os critérios clínicos e para a insuficiência pancreática exócrina.[29] [109] Esses critérios requerem pelo menos 1 sintoma clínico (dor abdominal crônica, pancreatite aguda recorrente, perda de peso ou fezes gordurosas) e 1 das seguintes condições:

- Calcificações
- Lesões ductais de moderadas a graves, segundo os critérios de Cambridge
- Histologia pancreática típica
- Insuficiência exócrina persistente (teste direto da função pancreática anormal).

Convém observar que esses critérios não determinam a gravidade da pancreatite e excluem vários tipos de pancreatite crônica das definições: pancreatite obstrutiva, autoimune e formadora de tumores.

A JPS, a Mayo Clinic e um consenso internacional de especialistas propuseram critérios diagnósticos para a pancreatite autoimune.[14] [113] [114] Critérios diagnósticos da JPS para pancreatite autoimune,[14] exigem os seguintes achados de imagem diagnósticos obrigatórios detectados por ultrassonografia, TC e/ou RNM:

- Estenose no ducto pancreático principal com parede irregular E
- Aumento difuso ou localizado do pâncreas.

Esses achados devem estar acompanhados de 1 das seguintes condições:

- Anticorpos: níveis séricos elevados de gamaglobulina, IgG ou IgG4, OU autoanticorpos positivos (por exemplo, fator antinuclear e fator reumatoide)
- Histologia: fibrose interlobular importante E infiltração linfoplasmocitária de áreas periductais e ocasionalmente com folículos linfóides no pâncreas.

Esses critérios também estipulam se a malignidade pancreática ou biliar deve ser excluída.

A Mayo Clinic propôs critérios diagnósticos para a pancreatite autoimune com base no acrônimo HISORt (Histologia, Imagem, Sorologia, envolvimento de Outro Órgão, Resposta à terapia). O diagnóstico requer pelo menos 1 dos seguintes conjuntos de achados:

- Diagnóstico histológico
- Imagem característica em tomografia computadorizada e pancreatografia (consultar critérios da JPS) com nível sérico elevado de IgG4
- Resposta à corticoterapia de manifestações pancreáticas/extrapaneáticas de pancreatite autoimune (PAI).

O painel do consenso internacional de 2010 concordou sobre dois tipos histopatológicos de PAI.[114] que são descritos em detalhes por outros,[115] [116] [117] e sobre um conjunto de cinco critérios diagnósticos para a PAI semelhantes àqueles propostos pela Mayo Clinic.[113] O tipo I é uma doença relacionada à IgG4 que envolve múltiplos órgãos com uma histologia pancreática mostrando infiltrado linfoplasmocitário periductal, inflamação do estroma celular com fibrose estoriforme e flebite obliterante. O tipo II é uma doença específica do pâncreas, não relacionada à IgG4, com uma histologia mostrando lesões epiteliais granulocíticas. A PAI tipo II tende a apresentar-se com pancreatite (ao contrário da icterícia indolor na PAI tipo I), em idade mais jovem, e associa-se com doença inflamatória intestinal, mais comumente que o tipo I.[118] Ambos os tipos respondem ao tratamento com corticosteróides, mas a recidiva ocorre comumente apenas na doença do tipo I.[119]

Frequentemente é necessário excluir diagnósticos alternativos como parte do processo diagnóstico. Raramente requer-se biópsia para essa finalidade, particularmente para distinguir entre pancreatite autoimune e câncer de pâncreas.[113] Opções adicionais incluem testes sorológicos (fator antinuclear, nível de IgG4), biópsia ampular para detecção de plasmócitos IgG4 positivos,[120] ensaio de 2 semanas com corticosteroides,[121] mas esses testes só devem ser usados por especialistas e exigem acompanhamento em curto prazo.

Eliminar a malignidade é um importante desafio diagnóstico, sobretudo em pacientes cuja cabeça do pâncreas está aumentada. A exclusão de malignidade requer, frequentemente, alguma forma de ressecção cirúrgica para garantir um exame histopatológico confiável. Em 10% dos pacientes, o diagnóstico só é estabelecido por prova histológica no momento da operação, até mesmo em centros experientes.

Câncer de pâncreas deve ser considerado em pacientes com um primeiro ataque de pancreatite aguda dentro do primeiro ano do diagnóstico ou em pacientes com novo diagnóstico de pancreatite crônica, especialmente naqueles com 40 anos ou mais. Um estudo retrospectivo demonstrou que, entre pacientes com câncer de pâncreas, aproximadamente 5% foram inicialmente diagnosticados incorretamente com um novo diagnóstico de pancreatite crônica e 11% com primeiro ataque de pancreatite aguda.[122] [123]

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

Testes da função e da estrutura

A função pancreática é medida por métodos diretos ou indiretos. Os testes diretos da função pancreática estão disponíveis em alguns centros, mas envolvem o estímulo hormonal exógeno da secreção pancreática e a coleta e medição de concentrações de bicarbonato ou enzimas no suco pancreático. Esses testes são provavelmente mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de insuficiência pancreática ou pancreatite crônica leve a moderada,[124] [125] e ainda é clinicamente útil para excluir a pancreatite crônica em pacientes com suspeita de pancreatite crônica precoce, mas que apresentam exames de imagem de pancreatite normais (97% de valor preditivo negativo).[126] Os testes indiretos da função pancreática (por exemplo, a medição de elastase-1 nas fezes) são simples e não invasivos, mas imprecisos no diagnóstico de pancreatite crônica leve a moderada. Eles são usados principalmente para diagnosticar doença grave.[127] [128]

Os testes da função e da estrutura são complementares porque as comparações de testes diretos da função pancreática com a CPRE[129] [130] [131] ou com a USE[131] [132] [133] [134] [135] podem gerar resultados discordantes.

Fatores de risco

Fortes

bebidas alcoólicas

- Em todo o mundo, bebidas alcoólicas são o principal fator de risco para pancreatite crônica (70% a 80%).
- Fatores associados são necessários para induzir à pancreatite alcoólica, incluindo fatores anatômicos, ambientais e/ou genéticos, já que poucos alcoólatras desenvolvem a doença (não mais que 10%[40] e provavelmente <3%[41] [42]). Uma metanálise identificou álcool, juntamente com tabagismo e

sexo masculino, como fatores de risco para pancreatite crônica em pacientes com crises únicas ou múltiplas de pancreatite.[26]

tabagismo

- O tabagismo inibe a secreção pancreática exócrina de bicarbonato e fluidos[59] [60] [61] e é um fator de risco independente[34] [52] [62] [63] e dose-dependente[34] [63] para o desenvolvimento de pancreatite crônica. Além disso, o tabagismo está associado a um início precoce[43] e progressão acelerada da pancreatite crônica alcoólica[62] e pancreatite crônica senil, mas não pancreatite crônica juvenil.[29] O tabagismo é um preditor independente para a progressão da pancreatite aguda de origem não biliar para a pancreatite crônica.[64] Uma metanálise identificou tabagismo, juntamente com álcool e sexo masculino, como fatores de risco para pancreatite crônica em pacientes com crises únicas ou múltiplas de pancreatite.[26] As calcificações ocorrem com mais frequência em fumantes e estão correlacionadas à quantidade e à duração do hábito de beber.[38] [65] [66]

história familiar

- Três grupos principais de mutações ocorrem na pancreatite crônica: no tripsinogênio catiônico ou serina protease I (PRSS1); no inibidor de serina protease, Kazal tipo 1 (SPINK1); e no regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).
- Entre 52% e 81% dos pacientes com pancreatite hereditária apresentam mutações no gene PRSS1, cerca de 50% dos pacientes com pancreatite crônica idiopática de início precoce apresentam mutações no gene SPINK1 ou CFTR e de 20% a 55% dos pacientes com pancreatite tropical apresentam mutações no gene SPINK1.[67]
- As mutações nos genes PRSS1, SPINK1 e CFTR estão associadas a formas de pancreatite crônica e pancreatite aguda recorrente, mas não a episódios únicos de pancreatite aguda em humanos.[68] [69] [70]
- Menos comumente, a pancreatite crônica idiopática está associada a mutações no gene do quimiotripsinogênio C,[5] no gene do receptor sensor de cálcio,[6] [7] Gene claudin-2 ligado ao cromossomo X,[8] carboxipeptidase A1,[9] Status não secretor da fucosiltransferase 2,[10] grupo sanguíneo ABO tipo B,[10] uma mutação genética não identificada e mecanismos potencialmente epigenéticos[71] ou uma alteração não genética na função da proteína. Por exemplo, alguns pacientes têm um fenótipo variante de fibrose cística sem mutações no gene CFTR,[72] [73] incluindo aqueles com pancreatite crônica de causas conhecidas.[74]
- Recomenda-se fortemente aconselhamento genético para pacientes com história pessoal ou familiar convincente de SPJ e/ou teste genético positivo. As implicações clínicas deste último devem ser interpretadas com cautela, pois a classificação de variantes (não patogênica; provavelmente não patogênica; incerta, provavelmente patogênica; definitivamente patogênica) frequentemente muda em doenças complexas, causando reclassificação (para cima ou para baixo)[75] com o passar dos anos.[76] [77]

doença celíaca

- Pacientes com a doença celíaca apresentam um risco elevado de evoluir para qualquer forma de pancreatite, particularmente a pancreatite aguda recorrente idiopática ou pancreatite crônica.[78] [79] [80]

Fracos

psoríase

- Pacientes com psoríase podem apresentar um aumento de risco de desenvolvimento de pancreatite, com base em um estudo preliminar de Taiwan, de base populacional.[81]

dieta com alto teor de gordura e proteína

- Pode aumentar o risco de pancreatite crônica,[38] mas isso não foi confirmado por estudos norte-americanos nem australianos.

geografia tropical

- O risco ambiental e genético pode aumentar o risco de tipos específicos de pancreatite crônica: por exemplo, a pancreatite tropical é prevalente em regiões geográficas específicas e associada com mutações do gene inibidor de serina protease, Kazal tipo 1 (SPINK1).

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem o álcool, tabagismo e história familiar.

dor abdominal (comum)

- Em geral, ocorre em mais de 80% das pessoas no momento do diagnóstico.[30] A dor é epigástrica, incômoda, irradia para o dorso, diminui sentando-se para a frente e piora aproximadamente 30 minutos após as refeições.
- A Ammann classifica a dor abdominal relacionada à pancreatite em episódios curtos/recidivantes (tipo A) e episódios constantes/prolongados de dor (tipo B), que são mais comuns na pancreatite crônica idiopática alcoólica e de início precoce.[136]
- A diminuição ou resolução da dor está correlacionada ao desenvolvimento de calcificações pancreáticas e insuficiência pancreática endócrina e/ou exócrina em alguns estudos,[30] [137] [138] mas pode variar.[139]

esteatorreia (comum)

- A incidência geral varia entre 8% e 22% no momento do diagnóstico.[30] Ocorre antes da azotorreia (má absorção de proteína alimentar).
- Causada por lesão, atrofia e perda de tecido pancreático exócrino por inflamação e fibrose da glândula.
- Deve-se excluir a ingestão de óleo mineral.

icterícia (incomum)

- A incidência geral é de 10% aproximadamente.[86] Ocorre por compressão do ducto colédoco. Geralmente, é precedida por elevação da fosfatase alcalina sem icterícia ou outros sintomas.
- O câncer de pâncreas deve ser considerado.

Outros fatores de diagnóstico

perda de peso e desnutrição (comum)

- Desenvolve-se comumente por medo de comer (por causa da dor), má absorção e/ou diabetes mellitus não controlado. Deficiências de micronutrientes também podem se desenvolver. A prevalência de deficiências de vitamina lipossolúvel é variável e reportada como 14.5% para vitamina A, 24.2% para vitamina E, e tão alta quanto 53% para vitamina D.[91] [92] Esses deficits podem levar potencialmente a problemas de saúde de longa duração, incluindo deficits visuais, defeitos neurológicos e saúde fraca dos ossos.
- O câncer de pâncreas deve ser considerado.

náuseas e vômitos (comum)

- Inespecífico. Ocorrem por complicações da pancreatite crônica em curto e longo prazo.
- Pode resultar de atividade mioelétrica gástrica pós-prandial alterada[97] e é exacerbado por analgésicos narcóticos; no entanto, permanece controverso se os pacientes com pancreatite crônica têm esvaziamento gástrico atrasado,[98] normal[99] ou esvaziamento gástrico rápido.[100] [101]

nódulos cutâneos (incomum)

- A lipase pancreática pode vazar na circulação e causar necrose gordurosa em locais não pancreáticos. Isso resulta em nódulos cutâneos dolorosos e indolores nos membros, associados à febre e poliartrite.[102] [103]
- Cerca de 5% dos pacientes com pancreatite desenvolvem necrose gordurosa intramedular, mas isso geralmente não causa sintomas.[104]

dor nas articulações (incomum)

- Ocorre em pelo menos 2 condições associadas à doença pancreática: necrose gordurosa metastática[103] e pancreatite autoimune relacionada à imunoglobulina G4, associadas à artrite reumatoide, com ou sem amiloidose secundária.[105]

fratura por baixo impacto (incomum)

- Prevalência de 4.8%.[94] Relacionada a densidade mineral óssea diminuída, desnutrição e inflamação sistêmica aumentada. O risco de fratura é maior se o álcool for um fator de risco subjacente para a pancreatite crônica e os pacientes apresentarem cirrose.[96]

distensão abdominal (incomum)

- Etiologia relacionada a um pseudocisto aumentado, ascite pancreática por vazamento de suco de um ducto ou pseudocisto rompido, ou fibrose e obstrução duodenal que levam à distensão gástrica e ao câncer de pâncreas.

dispneia (incomum)

- Causada por derrame pleural, secundária a vazamento de suco de um ducto ou pseudocisto rompido, o qual extravasa para o espaço pleural.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
glicose sanguínea <ul style="list-style-type: none"> A prevalência geral é de 47%.^[88] A intolerância à glicose ocorre precocemente em razão de resistência insulínica, e o diabetes mellitus ocorre em estágios mais tardios devido à insulinopenia. Uma coorte prospectiva de 500 pacientes identificou dois fatores de risco (calcificações pancreáticas e pancreatectomia distal),^[89] mas um estudo retrospectivo muito maior de mais de 2000 pacientes identificou cinco fatores de risco independentes que não incluíam calcificações (alcoolismo, sexo masculino, esteatorreia, estenose biliar e pancreatectomia distal).^[90] A incidência de diabetes mellitus varia de 0% a 22% no início dos sintomas e,^[30] em mais de 80% após 25 anos.^[89] 	pode estar elevada
Tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> Comparada à ultrassonografia abdominal, a TC é mais cara, envolve exposição à radiação e tem especificidade similar, mas é de 10% a 20% mais sensível.^{[140] [141] [142]} Algumas características da TC são correlacionadas às da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, principalmente para a pancreatite crônica grave: por exemplo, extensas cavidades e alterações no duto pancreático principal (obstrução, dilatação ou falhas de enchimento). 	calcificações pancreáticas, aumento focal ou difuso do pâncreas, dilatação ductal e/ou complicações vasculares
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Um exame simples e acessível que ajuda a diagnosticar a pancreatite crônica e o câncer de pâncreas, mas ambos podem ter aparência similar. Esse exame é realizado quando a TC não está disponível. Com base nos critérios de Cambridge, 2 ou mais sinais anormais indicariam pancreatite crônica leve a moderada, e 3 ou mais sinais indicariam doença grave.^[143] 	alterações estruturais/anatômicas, incluindo cavidades; irregularidades do ducto; irregularidade do contorno da cabeça/corpo; calcificação
radiografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> A calcificação está presente no raio-X em 30% a 70% dos pacientes na manifestação inicial. Não é muito sensível para a pancreatite crônica leve a moderada. Ocasionalmente presentes em outras doenças (por exemplo, tumor neuroendócrino, neoplasia mucinosa papilar intraductal), mas, em geral, a especificidade é alta para a pancreatite crônica e está correlacionada à distribuição intrapancreática: parenquimatosa (67%), intraductal (88%), parenquimatosa difusa (91%) e calcificações intraductais e parenquimatosas coexistentes (100%).^[144] 	calcificações pancreáticas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ultrassonografia endoscópica (USE) <ul style="list-style-type: none"> • Fornece uma avaliação mais detalhada do parênquima e dos dutos pancreáticos em comparação com a ultrassonografia abdominal e a TC, sendo menos invasiva que a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. A visualização do pâncreas é superior e permite que alterações sejam observadas no início do processo da doença. • Ajuda a distinguir entre a pancreatite crônica e neoplasias intraductais com base nas características das imagens e no uso da aspiração por agulha fina, mas a USE não é perfeita. • Um painel de consenso do Brasil avaliou a USE como altamente precisa para o diagnóstico da pancreatite crônica.[145] Sensível para as características da pancreatite crônica, mas com uma especificidade incerta para o diagnóstico da pancreatite crônica precoce. Entretanto, a concordância interobservadores com relação às características da pancreatite crônica é alta quanto à lobularidade e à dilatação ductal, mas insuficiente quanto a outras características.[146] • A menos que haja 5 ou mais características de pancreatite crônica presentes, com igual peso, o diagnóstico deve ser considerado possível ou indeterminado, devendo ser corroborado por dados funcionais e estruturais adicionais e por acompanhamento prospectivo. Entretanto, um painel de consenso de “Rosemont” propôs que podem ser necessárias menos que 5 características avaliadas pela USE para um diagnóstico de pancreatite crônica quando atribui-se a determinadas características da pancreatite crônica avaliadas pela USE um valor preditivo positivo maior.[147] A validação prospectiva é necessária. 	anormalidades ductais e parenquimatosas
colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) <ul style="list-style-type: none"> • Comumente considerada o exame mais preciso, com sensibilidade de 70% a 90% e especificidade de 80% a 100%.[129] [148] [149] [150] Entretanto, a maioria dos estudos carece de um exame histológico específico e sensível, ao contrário das características de exames utilizadas para testes diretos da função pancreática.[151] • As limitações incluem o custo, o risco imposto aos pacientes e a variação dos interobservadores na interpretação das alterações leves. • Algumas características avaliadas pela CPRE estão correlacionadas às imagens geradas por ultrassonografia e TC da pancreatite crônica grave e menos grave. 	mostra, caracteristicamente, aparência de colar de pérolas do ducto pancreático principal (alternando dilatação e estenose), bem como irregularidades nos ramos laterais.
colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) <ul style="list-style-type: none"> • Excelente concordância com a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica para a pancreatite crônica grave associada a alterações importantes no duto pancreático principal.[152] [153] [154] [155] • Insensível no diagnóstico da pancreatite crônica leve a moderada quando as alterações são limitadas aos ramos laterais. • A CPRM estimulada por secretina pode melhorar a visualização da anatomia ductal pancreática,[156] mas não se sabe se a CPRM estimulada por secretina ou a ponderada por difusão melhorou a precisão do diagnóstico da pancreatite crônica leve a moderada. 	pode mostrar a aparência de colar de pérolas característica do ducto pancreático, bem como calcificações mais extensas

Exame	Resultado
elastase fecal-1 <ul style="list-style-type: none"> • Teste indireto da função pancreática; reduzida em doença grave para <200 microgramas/g. Todos os testes indiretos da função pancreática apresentam sensibilidade e especificidade relativamente altas na pancreatite crônica grave com má absorção. Todos são imprecisos para o diagnóstico de insuficiência pancreática leve a moderada.[127] [128] • A elastase fecal apresenta uma sensibilidade inaceitavelmente baixa para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, variando de 64% para a doença grave a 40% para a doença leve a moderada.[157] Similarmente, a elastase fecal reduzida apresenta especificidade de apenas 58% para insuficiência pancreática exócrina em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1.[158] 	baixa
gordura fecal <ul style="list-style-type: none"> • Este teste é realizado através da administração de 100 g de gordura por dia e medição da excreção de gordura fecal de 72 horas. • Um aumento de gordura fecal maior que 7 g/dia é uma manifestação de estágio avançado de pancreatite crônica. 	aumentada
esteatócrito <ul style="list-style-type: none"> • Método gravimétrico rápido para medir a gordura fecal. Estudos anteriores relatam que, quando realizado em amostras de coleta de fezes de 72 horas, o esteatócrito é tão sensível e específico quanto a medição de gordura fecal quantitativa de 72 horas, podendo ser igualmente preciso se for realizado com uma coleta de fezes de 24 horas[159] ou com amostras fecais aleatórias. Outros estudos realizaram testes de equilíbrio fecal de 72 horas em pacientes com fibrose cística e relataram que o esteatócrito não era confiável na previsão de excreção de gordura fecal, mas esses pacientes tinham aumentos mínimos na excreção de gordura fecal (todos <10 gramas/dia).[160] 	aumentada
testes diretos da função pancreática <ul style="list-style-type: none"> • São os testes mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de insuficiência pancreática ou pancreatite crônica leve a moderada,[124] [125] mas estão disponíveis somente em alguns centros. Exames ainda são clinicamente úteis para excluir a pancreatite crônica em pacientes com suspeita de pancreatite crônica precoce, mas que apresentam exames de imagem de pancreatite normais (97% de valor preditivo negativo).[126] • O suco pancreático é coletado com um tubo gastroduodenal durante o estímulo hormonal exógeno com colecistoquinina e/ou secretina. Uma preocupação importante em relação aos métodos endoscópicos “mais simples” recentes é que esses exames não aspiram o suco gástrico para evitar a degradação e/ou diluição da lipase e do bicarbonato do suco pancreático, o que leva a exames falso-positivos.[58] • Ajuda a diferenciar tipos de má absorção pancreáticos de não pancreáticos. 	função diminuída

Exame	Resultado
rastreamento genético <ul style="list-style-type: none"> Uma conferência de consenso declarou que apenas o exame de mutações do tripsinogênio catiônico ou da serina protease I (PRSS1) (para a pancreatite hereditária) apresenta benefício clínico definitivo, e que o exame de outras mutações (por exemplo, do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística [CFTR] ou do inibidor de serina protease, Kazal tipo 1 [SPINK1]) devem ser relegados a protocolos de pesquisa.[161] Entretanto, o rastreamento dessas e de outras mutações genéticas pode ter um papel futuro na era da "medicina personalizada".[162] 	PRSS1; SPINK1; CFTR
biópsia <ul style="list-style-type: none"> Raramente requer-se uma biópsia, particularmente para distinguir entre pancreatite autoimune e câncer de pâncreas.[113] Alterações produzidas pela pancreatite crônica dependem da gravidade da doença e incluem um aumento no tecido conjuntivo, alterações inflamatórias e fibróticas, perda de ácinos e "plugs" de proteínas precipitadas no tecido ductal. Eliminar a malignidade é um importante desafio diagnóstico, sobretudo em pacientes cuja cabeça do pâncreas está aumentada. A exclusão de malignidade requer, frequentemente, uma ressecção cirúrgica para garantir um exame histopatológico confiável. Em 10% dos pacientes, o diagnóstico de câncer de pâncreas é estabelecido somente por prova histológica no momento da operação. 	tecido conjuntivo aumentado, inflamação, fibrose, perda de ácinos, "plugs" de proteínas nos ductos
níveis de IgG4 <ul style="list-style-type: none"> Exame positivo para níveis de IgG4 sugere pancreatite autoimune. Esses exames são uma alternativa à biópsia, mas só devem ser usados por especialistas.[14] [113] [114] [121] 	positivos na pancreatite autoimune
tentativa terapêutica com corticosteroides <ul style="list-style-type: none"> Uma resposta positiva sugere pancreatite autoimune. Esse exame é uma alternativa à biópsia, mas requer acompanhamento e deve ser usado somente por especialistas.[121] 	resposta positiva na pancreatite autoimune

Novos exames

Exame	Resultado
exames investigativos da função pancreática <ul style="list-style-type: none"> Ainda sob investigação. Métodos mais recentes de quantificação da função pancreática exócrina permanecem sob investigação, incluindo exames endoscópicos da função pancreática, colangiopancreatografia por ressonância magnética estimulada por secretinas (SS-CPRM) e CPRM ponderada por difusão (DW-CPRM).[46] 	função exócrina anormal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer de pâncreas	<ul style="list-style-type: none"> • Uma alteração na intensidade da dor, medo de comer (por dor), perda de peso e icterícia podem ocorrer. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica podem detectar uma massa pancreática ou estenose ductal.^[163] • Outros exames de diferenciação incluem a biópsia e marcadores tumorais elevados no sangue (antígeno do câncer 19-9, antígeno carcinoembrionário). • A exclusão de malignidade requer, frequentemente, uma ressecção cirúrgica para garantir um exame histopatológico confiável.
Pancreatite aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Os sintomas de pancreatite aguda leve são similares aos de pancreatite crônica. • As características que diferenciam a pancreatite aguda grave incluem evidências de insuficiência persistente de órgãos (insuficiência respiratória, insuficiência renal, hipotensão e atividade mental alterada). 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos de amilase e/ou lipase três ou mais vezes elevados. • A TC abdominal mostra a pancreatite intersticial ou necrotizante.
Cólica biliar	<ul style="list-style-type: none"> • Dor no quadrante superior direito, náuseas, vômitos e anorexia, que é exacerbada com a ingestão de alimentos gordurosos. • A duração da dor é menor (de 1 a 2 horas) que na pancreatite crônica. 	<ul style="list-style-type: none"> • A ultrassonografia abdominal pode mostrar colelitíase, e o diagnóstico pode ser confirmado por colecintigrafia. • Enzimas hepáticas elevadas e dilatação do ducto colédoco ocorrem com coledocolitíase e estenoses biliares.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Úlcera péptica	<ul style="list-style-type: none"> As características de diferenciação incluem desconforto na parte superior do abdome, náuseas, eructação, distensão abdominal, anemia ferropriva e possivelmente melena e hematêmese. 	<ul style="list-style-type: none"> Endoscopia digestiva alta ou a radiografia do trato gastrointestinal superior demonstrará ulceração. Um teste empírico de manejo apropriado, como o inibidor da bomba de prótons, que resulta em melhora sintomática, ajudaria a diferenciar em relação à pancreatite crônica.
Isquemia mesentérica	<ul style="list-style-type: none"> Dor abdominal periumbilical pós-prandial, medo de comer (por dor) e perda de peso com abdome flácido sugerem insuficiência mesentérica crônica. A isquemia mesentérica aguda geralmente manifesta-se com início agudo de dor periumbilical intensa. 	<ul style="list-style-type: none"> A insuficiência mesentérica aguda e crônica podem ser diagnosticadas por suspeita clínica e angiografia. O diagnóstico requer uma suspeita clínica porque a elevação dos níveis séricos de lipase e amilase pode ocorrer nesse quadro e levar a um diagnóstico errôneo de pancreatite.
Aorta abdominal, aneurisma	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente assintomático até a ruptura ou dissecção, quando o paciente apresenta dor abdominal ou dorsalgia, massa abdominal pulsátil e hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> Em geral, é diagnosticado incidentalmente por ultrassonografia abdominal, TC ou ressonância nuclear magnética (RNM).
infarto do miocárdio	<ul style="list-style-type: none"> O infarto agudo do miocárdio (IAM) na parede inferior pode apresentar-se com dor epigástrica, náuseas, vômitos, diaforese e dispneia. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticado por eletrocardiograma (ECG), enzimas cardíacas.
Obstrução intestinal	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas típicos incluem um padrão crescendo-decrescendo de dor abdominal, acompanhada por náuseas e vômitos. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticada por estudos de imagens como raios-X de abdome e/ou TC. O diagnóstico requer uma suspeita clínica porque a elevação dos níveis séricos de lipase e amilase pode ocorrer nesse quadro e possivelmente levar a um diagnóstico errôneo de pancreatite.
Síndrome do intestino irritável	<ul style="list-style-type: none"> Doença comum que se apresenta com dor abdominal e alteração do hábito intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Gastroparesia	<ul style="list-style-type: none"> Distúrbio de motilidade caracterizado por náuseas, vômitos, saciedade precoce e perda de peso. As etiologias comuns incluem diabetes mellitus, doença pós-viral, esclerodermia e medicamentos (por exemplo, opiáceos). 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticada por estudo de esvaziamento gástrico com ou sem manometria.
Transtornos de somatização	<ul style="list-style-type: none"> Ocorrem em pacientes com doença neuropsiquiátrica que descrevem dor e sintomas gastrointestinais, sexuais e neurológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.
Radiculopatia	<ul style="list-style-type: none"> A dor é constante e/ou precipitada por alterações posicionais, como torção da coluna e levantamentos de perna, e pode ser reproduzível com palpação da parede torácica e da coluna. Dor abdominal unilateral em distribuição de dermatomo, possivelmente envolvendo ou irradiando-se para o dorso. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticada por estudos de imagem da coluna e eletromiografia.
Neuralgia pós-herpética	<ul style="list-style-type: none"> A dor pode ser persistente após o desaparecimento do herpes-zóster. Em geral, uma ardência com sensação alterada. O exame pode mostrar evidências de eritema cutâneo ou vesículas, seguindo uma distribuição por dermatomos. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.
Dor na parede abdominal	<ul style="list-style-type: none"> Considerar o pinçamento focal do nervo da parede abdominal se houver cicatrizes, hérnia abdominal ou hematoma de parede abdominal. 	<ul style="list-style-type: none"> Investigar com ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) de parede abdominal para excluir hérnia abdominal e hematoma da bainha do músculo reto abdominal. Em geral, o pinçamento do nervo responde à injeção no ponto-gatilho.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Nefrolitíase	<ul style="list-style-type: none"> • Pode se manifestar com dor unilateral em distribuição linear ou irradiando-se da virilha/testículo para o abdome e dorso. • Os sintomas associados podem incluir náuseas, vômitos, disúria, urgência urinária e hematúria. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC helicoidal sem contraste detecta opacidades no sistema coletor renal. • Os métodos adicionais de imagem incluem a ultrassonografia, raio-X de abdome e pielograma intravenoso. • A urinálise detecta hematúria microscópica.

Critérios de diagnóstico

Classificação de Cambridge para a pancreatite crônica^[143]

A classificação de Cambridge de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) (bem como de imagens de ultrassonografia [US] ou tomografia computadorizada [TC]), determina a intensidade das alterações pancreáticas estruturais com base em anormalidades do ducto principal e dos ramos laterais.

Escore 1 (Cambridge, classe 0)

- Gravidade: normal
- CPRE/US ou TC de boa qualidade visualizando toda a glândula sem sinais anormais.

Escore 2 (Cambridge, classe 0)

- Gravidade: equívoca
- CPRE: <3 ramos anormais
- US/TC: sinal anormal: ducto pancreático principal de 2 a 4 mm de diâmetro, glândula 1 a 2 vezes o tamanho normal.

Escore 3 (Cambridge, classe I)

- Severidade: leve
- CPRE: 3 ou mais ramos anormais
- US/TC: 2+ sinais anormais: cavidades <10 mm, irregularidade do ducto, necrose aguda focal, heterogeneidade parenquimatosa, ecogenicidade aumentada da parede ductal, irregularidade do contorno da cabeça/corpo.

Escore 4 (Cambridge, classe II)

- Gravidade: moderada
- CPRE: >3 ramos laterais e ducto principal anormal
- US/TC: como escore 3.

Escore 5 (Cambridge, classe III)

- Gravidade: grave

- CPRE: todas as condições citadas acima e 1 ou mais das seguintes condições: cavidade extensa >10 mm, falhas de enchimento intraductal, obstrução ductal (estenose), dilatação ou irregularidade do ducto
- US/TC: todas as condições citadas acima e 1 ou mais das seguintes condições: cavidade extensa >10 mm, falhas de enchimento intraductal, obstrução ductal (estenose), dilatação ou irregularidade do ducto, cálculos/calcificação pancreática, invasão de órgão contíguo.

Critérios de Ammann (workshop de Zurique) para o diagnóstico de pancreatite crônica[\[29\]](#) [\[109\]](#)

Pancreatite recorrente e 1 das seguintes condições:

- Calcificações
- Lesões ductais de moderadas a graves, segundo os critérios de Cambridge
- Histologia pancreática típica
- Insuficiência exócrina persistente (há 2 anos ou mais).

Critérios de M-ANNHEIM para a pancreatite crônica definitiva[\[111\]](#)

Os critérios de M-ANNHEIM são semelhantes aos de Ammann,[\[29\]](#) [\[109\]](#) mas diferem pela graduação da probabilidade como definitiva, provável ou possível/limítrofe. Além disso, os critérios de M-ANNHEIM definem os sintomas clínicos de forma mais abrangente. Os critérios diagnósticos requerem pelo menos 1 sintoma clínico (pancreatite aguda recorrente e dor abdominal típica, exceto para a pancreatite indolor primária) e 1 das seguintes condições:

- Calcificações
- Lesões ductais de moderadas a graves, segundo os critérios de Cambridge
- Histologia pancreática típica
- Insuficiência exócrina persistente (esteatorreia pancreática há 2 anos ou mais).

Convém observar que um sistema de escore de M-ANNHEIM separado determina a intensidade clínica da pancreatite crônica usando critérios semelhantes aos do sistema da Mayo Clinic.[\[30\]](#) [\[110\]](#)

Critérios da Japanese Pancreas Society (JPS) para a pancreatite crônica definitiva[\[112\]](#)

A JPS propôs critérios para avaliar os pacientes com sintomas e achados sugestivos de pancreatite crônica.[\[112\]](#) Os critérios da JPS para a pancreatite crônica definitiva são semelhantes àqueles de Ammann,[\[29\]](#) [\[109\]](#) mas diferem pela graduação da probabilidade como definitiva, provável ou possível; além disso, a JPS tem definições diferentes para os critérios clínicos e para a insuficiência pancreática exócrina. Esses critérios requerem pelo menos 1 sintoma clínico (dor abdominal crônica, pancreatite aguda recorrente, perda de peso ou fezes gordurosas) e 1 das seguintes condições:

- Calcificações
- Lesões ductais de moderadas a graves, segundo os critérios de Cambridge
- Histologia pancreática típica
- Insuficiência exócrina persistente (teste direto da função pancreática anormal).

Convém observar que os critérios da JPS não determinam a gravidade da pancreatite e excluem vários tipos de pancreatite crônica das definições: pancreatite obstrutiva, autoimune e formadora de tumores.

Sistema de pontuação para diagnóstico da Mayo Clinic para a pancreatite crônica[30] [110]

Para o propósito de estudo epidemiológico, um escore com múltiplos componentes foi validado e usado.

O diagnóstico baseia-se em um sistema de escore total de 4 ou mais derivados de critérios morfológicos e funcionais (os escores estão entre parênteses):

- Calcificação pancreática: definida (4) ou provável (2)
- Histologia: definida (4) ou provável (2)
- Esteatorreia ou nível de lipase menor que 2 desvios padrão abaixo do valor médio normal: determinado para cada laboratório (2)
- Classificação de Cambridge I a III (3) para anormalidades do ducto pancreático na CPRE, TC, colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM)
- Principais critérios clínicos: dor na parte superior do abdome ou perda de peso superior a 10 kg em 12 meses (2)
- Diabetes (glicose em jejum >140 mg/dL) (1).

Critérios diagnósticos da Japanese Pancreas Society (JPS) para a pancreatite autoimune[14]

Critérios obrigatórios para o diagnóstico por imagem detectada por ultrassonografia, TC e/ou ressonância nuclear magnética:

- Estenose no ducto pancreático principal com parede irregular E
- Aumento difuso ou localizado do pâncreas.

E 1 das seguintes condições:

- Anticorpos: níveis séricos elevados de gamaglobulina, IgG ou IgG4, OU autoanticorpos positivos (por exemplo, fator antinuclear e fator reumatoide)
- Histologia: fibrose interlobular importante E infiltração linfoplasmocitária de áreas periductais e ocasionalmente com folículos linfóides no pâncreas.

Exclui malignidade pancreática ou biliar.

Critérios da Mayo Clinic para a pancreatite autoimune[113]

A Mayo Clinic propôs critérios diagnósticos para a pancreatite autoimune com base no acrônimo HISORt (Histologia, Imagem, Sorologia, envolvimento de Outro Órgão, Resposta à terapia). O diagnóstico requer pelo menos 1 dos seguintes conjuntos de achados:

- Diagnóstico histológico
- Imagem característica em tomografia computadorizada e pancreatografia (consultar critérios da JPS) com nível sérico elevado de IgG4
- Resposta à corticoterapia de manifestações pancreáticas/extrapaneáticas de pancreatite autoimune (PAI).

Conferência internacional de consenso sobre a pancreatite autoimune de 2010[114]

Esse encontro internacional de especialistas concordou sobre 2 tipos histopatológicos de PAI e sobre um conjunto de 5 critérios diagnósticos para PAI semelhantes àqueles propostos pela Mayo Clinic,[113] e, desde então, atualizações pertinentes foram relatadas.[115] [116] [117] O tipo I é uma doença relacionada à IgG4 que envolve múltiplos órgãos com uma histologia pancreática mostrando infiltrado linfoplasmocitário periductal, inflamação do estroma celular com fibrose estoriforme e flebite obliterante. O tipo II é uma doença específica do pâncreas, não relacionada à IgG4, com uma histologia mostrando lesões epiteliais granulocíticas. A PAI tipo II tende a apresentar-se com pancreatite (ao contrário da icterícia indolor na PAI tipo I), ocorre na idade mais jovem, e associa-se com doença inflamatória intestinal, mais comumente que o tipo I;[118] ambos os tipos respondem ao tratamento com corticosteroides, mas a recidiva ocorre comumente apenas na doença do tipo I.[119]

Abordagem passo a passo do tratamento

Em geral, os objetivos do tratamento são reduzir a dor e a esteatorreia pancreática, corrigir a perda de peso e deficiências nutricionais, manter a saúde óssea, tratar o diabetes e outras complicações, fazer o rastreamento para câncer de pâncreas em grupos de alto risco e manter ou aumentar a qualidade de vida.

Mudanças de estilo de vida

O abandono do hábito de fumar e de consumir bebidas alcoólicas pode ser benéfico. Deve-se usar de bom senso. Ainda é controverso se a abstinência alcoólica melhora[164] [165] ou se não tem efeito significativo sobre a doença.[54] [55] [166] [167] A maioria dos estudos de história natural mostra que a abstinência alcoólica não lentifica a progressão da pancreatite crônica de forma significativa.[53] [54] [164] Estudos controlados podem ser antiéticos. Um ensaio clínico randomizado e controlado indicou que os médicos devem repetir as sessões de aconselhamento a cada 6 meses, em vez de realizar uma única sessão, para manter a sobriedade. O aconselhamento repetido foi associado a menor número de ataques recorrentes de pancreatite alcoólica.[168]

O tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento da pancreatite aguda e crônica, aumenta o risco de progressão da pancreatite aguda para a crônica e do desenvolvimento de complicações (calcificações pancreáticas, câncer de pâncreas) e acelera a progressão e o início de complicações, inclusive do câncer de pâncreas.

Uma dieta hipogordurosa pode contribuir para o desenvolvimento de deficiências de vitaminas lipossolúveis e é uma intervenção desnecessária para o tratamento da esteatorreia. A gordura alimentar deve ser reduzida apenas quando a esteatorreia e os sintomas persistirem apesar do uso de preparos de enzimas pancreáticas não revestidas (ou, se não estiverem disponíveis, de uma fórmula revestida alternativa) associadas a um medicamento de supressão de ácidos. A gordura deve ser reduzida de 100 g para 75 g ao dia. Alternativamente, 100 g de gordura podem ser divididas diariamente em 4 refeições separadas. Entretanto, a efetividade da estratégia é desconhecida por insuficiência de dados.

Controle da dor

O maior desafio no tratamento é tratar a dor de maneira bem-sucedida. A revisão técnica da American Gastroenterological Association sobre o tratamento da dor na pancreatite crônica concluiu que não há bancos de dados de pesquisa satisfatórios com base nos quais se possa fazer recomendações e tomar decisões clínicas bem fundamentadas.[57] [169] Isso é problemático por vários motivos.[47] Uma razão importante é que a efetividade percebida das terapias individuais pode ser atribuída ao efeito placebo, que chega a 40% para o tratamento da dor pancreática,[170] [171] [172] [173] com uma estimativa geral de 20% (intervalo de confiança [IC] de 95%, de 9% a 36%).[174]

Os episódios agudos e intermitentes de dor requerem um manejo conservador com analgesia adequada, consiste de paracetamol e ibuprofeno em combinação com tramadol. O tramadol parece ser o melhor analgésico por via oral com base em um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) que demonstra a analgesia comparável à morfina em pacientes com pancreatite crônica, e demonstrou causar efeitos colaterais gastrointestinais menores.[175]

Quando dor constante aparece pela primeira vez ou quando o padrão de dor preexistente muda, devem ser realizados exames apropriados para excluir causas anatômicas: por exemplo, pseudocisto, massa, obstrução e úlceras pépticas. Os pacientes são aconselhados a parar de fumar e a suspender completamente o consumo de bebidas alcoólicas. Se a dor continuar, recomenda-se uma abordagem

gradual para a analgesia (ou seja, analgésicos simples, tramadol, antidepressivos tricíclicos em doses baixas, e gabapentinoides [gabapentina e pregabalina]).^{1[B]Evidence} Embora os analgésicos opioides possam ser necessários enquanto se desenvolve o programa de controle da dor, o objetivo principal é reduzir a dor com agentes adjuvantes preservadores de opioide com o objetivo de evitar duas das principais complicações com opioide: dependência e efeitos colaterais gastrointestinais. As enzimas pancreáticas também ajudam a aliviar os sintomas de dor e a esteatorreia, e devem ser prescritas sobretudo para os pacientes com pancreatite crônica não alcoólica. As enzimas reduzem significativamente a excreção de gorduras e a frequência das evacuações, além de melhorar a absorção de gorduras. A inibição de ácidos aumenta a atividade enzimática através da diminuição da inativação luminal.^{[176] [177] [178] [179]} assim, os inibidores da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol) são comumente prescritos em conjunto. Se essas medidas forem inadequadas, poderá ser considerado um ensaio de octreotida ou de antioxidantes, mas os dados são conflitantes para ambas as medidas.

A modulação da percepção da dor central constitui uma importante meta do tratamento porque a dor pode se tornar autônoma. A pregabalina (um gabapentinoide efetivo no tratamento da dor neuropática centralizada de outras causas) revelou ser mais eficaz que o placebo para reduzir a dor na pancreatite crônica dolorosa.^{[173] [180]} embora ainda não seja licenciada para tal uso. As limitações são pelo menos de três tipos: o alívio da dor foi apenas 12% maior que o proporcionado pelo placebo; ainda não se sabe se os gabapentinoides proporcionam um alívio da dor por mais de 3 semanas; e eventos adversos do sistema nervoso central, como a sensação de estar bêbado e tontura, ocorreram em 30% dos pacientes.

A octreotida é um sintético análogo da somatostatina que pode aliviar a dor por meio de atividade antinociceptiva no corno dorsal da medula espinhal.^{[181] [182] [183]} por inibição de inflamação neurogênica,^[184] e/ou por inibição da liberação de colecistoquinina (CCK) e de secreção pancreática.^{[185] [186] [187]} Há estudos que apoiam^{[172] [188] [189]} e que se opõem^{[190] [191] [192]} à proposição de que a octreotida reduza a dor. Os estudos negativos são de pequeno porte ou de curta duração. Os estudos positivos estratificaram os pacientes por padrão de dor e relataram um alívio significativamente maior da dor versus placebo no grupo com dor constante (Ammann tipo B), que naquele com dor intermitente (Ammann tipo A). A octreotida pode ser prescrita para a dor constante após a exclusão das causas anatômicas da dor e a adoção de outras medidas incapazes de aliviar a dor, incluindo a abstinência alcoólica e de nicotina, suplementação enzimática, analgésicos e gabapentinoides.

O estresse oxidativo é uma hipótese importante para explicar a patogênese da pancreatite crônica. Um grande ensaio clínico randomizado e controlado, bem formulado, indicou que um coquetel com 5 componentes antioxidantes (selênio, betacaroteno, vitamina C, vitamina E e metionina) pode reduzir a frequência da dor em até 1.5 dia por mês em pacientes com a pancreatite crônica. Esse efeito modesto pode ser limitado a um subconjunto de pacientes, especificamente àqueles com deficiências de antioxidantes e/ou enzimas transportadoras de antioxidantes e com aumentos em marcadores de estresse oxidativo. De fato, um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) subsequente realizado em pacientes sem essas características relatou que o mesmo coquetel com os 5 componentes antioxidantes não teve impacto em nenhum resultado medido, exceto o aumento dos níveis de antioxidantes.^[193] Revisões sistemáticas mais recentes concluíram que antioxidantes podem reduzir a dor em pacientes com pancreatite crônica,^{[194] [195]} especialmente em pacientes com 42 anos ou mais e com pancreatite crônica associada ao álcool.^[195] Assim, os níveis de antioxidantes devem ser medidos e, se estiverem anormais, deve-se fornecer suplementação com antioxidantes.^[196]

Modificações na dieta (por exemplo, uma dieta hipogordurosa) e alimentação enteral podem reduzir a dor, obtida pela diminuição da liberação de colecistoquinina enteral e redução da estimulação pancreática. De acordo com a fisiologia digestiva, uma alimentação com dieta elementar por via oral ou por tubo enteral reduz a secreção pancreática exócrina em 50% e reduz a secreção para níveis basais ("repouso pancreático" verdadeiro) quando a alimentação enteral for administrada 40 a 60 cm pela passagem do ligamento de Treitz.[197] Com o uso de um desenho de estudo pré e pós intervenção, dois estudos descobriram que pacientes com pancreatite crônica tiveram dor reduzida e ganho de peso em resposta à ingestão de dietas elementares contendo tanto os triglicerídeos de cadeia média quanto os peptídeos hidrolisados ou de baixa gordura (aminoácidos purificados).[198] [199] Outro estudo relatou que um número significativo de pacientes que receberam alimentação jejunal de longo prazo por tubos de alimentação de via endoscópica tiveram alívio da dor e ganho de peso.[200] Em pacientes hospitalizados, a alimentação enteral é comumente iniciada usando tubos nasojejunais, e tem sido relatada com diminuição na dor e desnutrição limite. A alimentação por meio de tubo nasojejunal pode continuar em casa e é, em geral, bem tolerada pelos pacientes; no entanto, disfunção no tubo levando a readmissão hospitalar ocorre em aproximadamente 20% dos casos, tornando o uso em longo prazo indesejado.[201]

Se as medidas clínicas falharem e a dor for constante (geralmente associada a complicações locais),[29] estão disponíveis diversas opções de tratamento com base na anatomia. Por exemplo, em pacientes com obstrução biliar, as opções de tratamento incluem derivação biliar cirúrgica ou colocação de endoprótese biliar endoscópica. Em pacientes com um ducto pancreático dilatado e calcificações intraductais, as opções de tratamento incluem implante de endoprótese, litotripsia e drenagem cirúrgica (pancreaticojejunostomia). Alternativamente, na ausência de alvos anatômicos focais para a cirurgia, não há tratamento clínico ou cirúrgico para estabilizar a dor, mas alguns centros podem considerar o bloqueio do plexo celíaco antes da cirurgia.

Manejo da nutrição

A pancreatite crônica associada a ataques múltiplos tem demonstrado gerar um estado hipermetabólico com aumentos significativos na energia despendida no estado de repouso. Diretrizes da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism[87] recomendam refeições menores frequentes e uma grande ingestão de calorias (35 kcal/kg/dia) contendo de 1 a 1.5 g/kg/dia de proteína e 30% das calorias provenientes de gordura, com relação ao último, sendo toleradas por dosagem adequada de terapia de reposição enzimática pancreática. Suplementos de nutrição oral são necessários em alguns pacientes, com aproximadamente 5% dos pacientes que necessitam de suporte à nutrição enteral.[87]

Manejo da insuficiência pancreática exócrina e endócrina

O número de suplementos enzimáticos disponíveis atualmente é limitado. A pancreatina é um suplemento de primeira linha recomendado. Tanto a dosagem quanto os horários de administração das enzimas pancreáticas influenciam na efetividade do tratamento.[58] As opções para os pacientes que permanecem sintomáticos incluem o aumento da dose, a adição de inibidores de secreção de ácidos, a troca para enzimas de liberação imediata (com revestimento não entérico) para as microesferas com revestimento entérico e a redução da gordura alimentar para 75 g ao dia ou a distribuição de 100 g de gordura em 4 refeições. Se essas medidas falharem, o diagnóstico de insuficiência pancreática será confirmado com a realização de testes de função pancreática e/ou com a exclusão das causas não pancreáticas de esteatorreia: por exemplo, doença celíaca, doença do íleo terminal, supercrescimento bacteriano, deficiência do ácido biliar (por exemplo, obstrução biliar), intestino curto, cirurgia de bypass

gástrico, síndrome de Zollinger-Ellison, espru tropical, giardíase e inibidores da lipase prescritos para perda de peso.

O manejo do diabetes em pacientes com pancreatite crônica é desafiador. Os pacientes apresentam um risco de hiperglicemia sem tratamento, mas a insulinoterapia pode causar hipoglicemia induzida por insulina em razão da deficiência de glucagon. Especialistas recomendam consumir frequentemente pequenas refeições, administrar adequadamente terapia enzimática pancreática, monitorar a glicose do sangue, evitar o consumo de álcool, diminuir o consumo de alimentos ou líquidos com alto teor de açúcar e se consultar com um nutricionista.[202]

Tratamento cirúrgico

A base histórica do manejo cirúrgico da dor e de outras complicações da pancreatite crônica inclui 3 estratégias gerais: descompressão (drenagem), denervação e ressecção.[203] Existem diferentes intervenções cirúrgicas disponíveis no tratamento da pancreatite crônica.

Os principais objetivos da cirurgia são:[57] [204]

- Eliminar ou reduzir a dor intratável
- Tratar complicações associadas: por exemplo, obstrução biliar, obstrução duodenal e compressão por pseudocisto
- Excluir carcinoma de pâncreas
- Conservar o tecido funcional.

Os preditores históricos de sucesso cirúrgico são:[57] [204]

- Fibrose segmental (distal ou proximal)
- Dilatação ductal difusa (comprimento >10 cm e diâmetro de >5 a 7 mm)
- Complicação em órgãos associados ou adjacentes: por exemplo, obstrução biliar, obstrução duodenal e compressão por pseudocisto.

Os novos preditores do alívio cirúrgico da dor por análise multivariada são:[205]

- Início dos sintomas há menos de 3 anos
- Não utilização de opioides pré-operatória
- 5 ou menos procedimentos endoscópicos pré-operatórios.

Descompressão de pseudocisto pancreático

A descompressão de pseudocistos é indicada para dor persistente, aumento do cisto ou complicações do pseudocisto. No quadro de pancreatite crônica, é mais provável que os pseudocistos sejam antigos e apresentem complicações. Ao contrário dos pseudocistos associados à pancreatite aguda, aqueles associados à pancreatite crônica apresentam um risco menor de complicações graves.[206] [207] A drenagem pode ser feita por cirurgia, endoscopia ou por via percutânea.[208] A drenagem endoscópica é bem-sucedida em 80% a 89% dos pacientes, e as taxas de recorrência variam de 4% a 18% após 2 anos.[209] [210] A drenagem cirúrgica falha em aproximadamente 7% a 10% dos pacientes.[211] [212] [213] A opção pelo método de drenagem dependerá do especialista local, mas os resultados de uma metanálise de 4 ensaios randomizados controlados[214] [215] [216] [217] favoreceram a drenagem endoscópica em relação à cirúrgica em populações mistas de pacientes (pancreatite aguda e crônica). A abordagem endoscópica (USE) resultou em maior qualidade de vida no curto prazo e custos mais baixos, embora com maior taxa de procedimentos adicionais.[218] Combinar a drenagem guiada por

USE à drenagem nasobiliar pode melhorar ainda mais os desfechos. Todos os procedimentos de drenagem de pseudocistos apresentam taxas de complicação que variam de 8% a 34%, decorrentes de infecção, sangramento, perfuração, vazamento e fistulação.[211] [212] [213]

Descompressão biliar

Nenhum ensaio clínico randomizado e controlado avaliou a descompressão biliar (cirúrgica ou endoscópica) dos pacientes com obstrução biliar secundária à pancreatite crônica. No entanto, a descompressão biliar deve ser considerada se o aumento de 2 vezes na fosfatase alcalina persistir por mais de 1 mês,[219] e após excluir outras causas de colestase (por exemplo, doença parenquimatosa, abscesso). As opções cirúrgicas incluem coledocojejunostomia em Y de Roux ou coledocoduodenostomia. A cirurgia geralmente é definitiva e duradoura,[220] mas tem uma taxa de morbidade de aproximadamente 30%.[221]

A terapia endoscópica envolve a esfínterotomia biliar com implante de várias endopróteses plásticas simultâneas,[222] [223] em vez de apenas uma única endoprótese.[224] No entanto, a colocação de uma única endoprótese autoexpansível de metal apresenta taxa de sucesso de estenose biliar comparável à observada em endoprótese plástica múltipla.[225] [226] A terapia endoscópica é reservada a pacientes com icterícia e colangite graves em evolução na presença de extensa massa inflamatória na cabeça do pâncreas ou de comorbidade grave. As abordagens endoscópicas requerem sessões de terapia repetidas e representam um risco aos pacientes pelas complicações relacionadas à endoprótese, particularmente a colangite. Uma complicação endoscópica séria é a obstrução recorrente.

Descompressão pancreática ductal

Essa opção pode ser considerada em pacientes com dor intratável e dilatação do ducto pancreático principal (>5 a 7 mm), com ou sem cálculos no ducto pancreático, para proporcionar alívio da dor. Não se trata de terapia de primeira linha e deve ser considerada somente após falha de outras medidas. A estenose ou obstrução maligna deverá ser considerada como causa se o tamanho do estreitamento do ducto principal for >10 mm.[163] A descompressão cirúrgica apresenta resultados imediatos e de longo prazo melhores que as técnicas endoscópicas,[227] [228] [229] [230] possivelmente porque a cirurgia trata de outras etiologias hipotéticas de dor pela desnervação dos nervos sensoriais do pâncreas e pela redução da pressão do tecido pancreático, um valor-limite que pode prever a magnitude da resolução da dor.[231] Em contraste com um conceito errôneo comum, o alívio da dor é imediato com a cirurgia, mas é protelado com a descompressão endoscópica.[228] [229] [230] Além disso, apenas 32% dos pacientes encaminhados para a drenagem endoscópica obtiveram um alívio completo ou parcial da dor, uma resposta notavelmente semelhante à taxa de resposta do placebo, tanto para o tratamento intervencionista,[170] quanto para o tratamento clínico[171] [188] da dor presumidamente biliopancreática. Um estudo de acompanhamento de 5 anos relatou que 47% dos pacientes tratados por via endoscópica precisaram de cirurgia, e os pacientes tratados cirurgicamente tiveram um alívio contínuo da dor maior que aqueles tratados por via endoscópica (80% versus 38%).[230] Uma revisão Cochrane também concluiu que a cirurgia é superior à endoscopia para o controle da dor nesse grupo de pacientes.[229] Entretanto, a opção entre a terapêutica cirúrgica versus terapêutica endoscópica pode ser influenciada pelas comorbidades do paciente e por considerações de que a dor de longo prazo também pode recorrer em grupos cirúrgicos.[57]

Procedimentos intervencionistas em doença de pequenos ductos

O manejo cirúrgico é indicado para os pacientes com dor intratável. A ressecção com duodenopancreatectomia (doença de Paget [DP]; procedimento de Whipple) é recomendada quando a

doença está presente na cabeça do pâncreas, particularmente quando há um aumento da cabeça do pâncreas, e quando outras opções são esgotadas. A lógica é que a cabeça do pâncreas seja o marco-passo predominante da dor.[57] [232]

A DP é o padrão histórico para o tratamento da pancreatite crônica e pode ser realizada como DP com preservação do piloro.

Uma metanálise de cinco ECRCs[233] [234] [235] [236] [237] mostrou que os procedimentos de ressecção da cabeça do pâncreas com preservação do duodeno (com ou sem drenagem do ducto pancreático) são tão efetivos quanto a DP para o alívio da dor, reduzindo a morbidade e a incidência de insuficiência endócrina pós-operatória.[238] O tempo de permanência hospitalar pode ser menor após procedimentos de ressecção da cabeça do pâncreas com preservação duodenal, mas eventos adversos, qualidade de vida e mortalidade não são significativamente diferentes.[238] Os desfechos de diferentes cirurgias com preservação do duodeno são semelhantes,[239] um efeito que parece persistir após 16 anos de acompanhamento em termos de qualidade de vida e controle da dor.[240] Uma metanálise relatou que, em comparação com a DP convencional, 2 procedimentos de preservação do duodeno apresentam vantagens: o procedimento de Beger obteve um alívio completo da dor na maioria dos pacientes, sem redução da morbidade pós-operatória; o procedimento de Frey reduziu a morbidade pós-operatória sem obter um alívio completo da dor na maioria dos pacientes.[241]

A pancreatectomia subtotal ou total está associada à morbidade elevada,[242] incluindo a ulceração péptica e o diabetes mellitus.[232] O transplante de ilhotas reduz a insulinodependência em alguns pacientes.[243] A pancreatite remanescente pode ser responsável por uma dor persistente, mas reduzida, em alguns pacientes.[232]

Existem controvérsias sobre o benefício da pancreatectomia total combinada com o autotransplante de ilhotas para o tratamento da dor na pancreatite crônica precoce.[244] [245] Os motivos da intervenção precoce são evitar o desenvolvimento de 1) vias centrais de dor que possam se tornar autônomas por sinalização da dor acionada por inflamação periférica e dor abdominal visceral e 2) destruição de tecido que reduz a produção das ilhotas e aumenta o risco de diabetes pancreatogênico. É necessária cautela, no entanto, porque até 40% dos pacientes podem continuar a apresentar dor exigindo analgésicos narcóticos após a pancreatectomia,[246] e alguns com "pancreatite crônica precoce" encaminhados para cirurgia não têm pancreatite crônica e/ou dor pancreática, e os resultados de longo prazo da cirurgia para esse grupo são desconhecidos.

Há hipóteses de que a denervação dos nervos sensoriais do pâncreas possa melhorar a dor.[247] Dois ensaios clínicos randomizados e controlados,[248] [249] uma revisão sistemática e duas metanálises[250] [251] [252] abordaram o possível benefício de bloqueios dos nervos na pancreatite crônica, incluindo o bloqueio do plexo celíaco (BPC) e a esplancnicectomia toracoscópica. O bloqueio do plexo celíaco pode ser realizado após a exclusão das causas anatômicas da dor constante e a adoção de outras medidas incapazes de aliviar a dor, incluindo a abstinência alcoólica e de nicotina, suplementação enzimática, analgésicos, gabapentinóides e antes ou após o uso de octreotida. Se o BPC for oferecido, a orientação por USE melhora o alívio da dor em curto prazo,[253] mas faltam dados sobre o benefício em longo prazo dessa abordagem.2[C]Evidence Os efeitos colaterais comuns de bloqueio do plexo celíaco incluem diarreia e hipotensão postural.[254] A paraplegia é uma complicação rara, relatada principalmente no bloqueio do plexo celíaco com abordagem posterior,[255] mas também tem sido relatada seguindo a neurólise do plexo celíaco pela ultrassonografia endoscópica (USE).[256]

A esplanicnecotomia torascópica pode proporcionar um alívio da dor em curto prazo semelhante ao do bloqueio do plexo celíaco, mas requer investigações adicionais porque não há ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem as duas abordagens, faltam dados de acompanhamento de longo prazo e morbidade ocorre em 16% dos pacientes.[250] O uso de opioide pré-operatório é independentemente preditivo de alívio da dor.[257]

Manejo cirúrgico de doença pancreática distal e aumento da cabeça do pâncreas

A pancreatectomia distal é indicada para pseudocistos e fibrose limitados à cauda. É uma indicação incomum para o alívio da dor, pois a cabeça do pâncreas é considerada o precursor predominante da dor.[57] [232] Ela apresenta bons resultados,[258] [259] [260] mas ainda não há relato de ensaios clínicos randomizados e controlados. A pancreatectomia distal em pacientes com a doença limitada à cauda é tecnicamente viável, com uma taxa de complicação de 20% a 40% e baixa morbidade (15% a 46%) e mortalidade (0% a 3%).[258] [259] [260] A cirurgia realizada para dor e a fibrose localizada está associada a uma alta taxa de recorrência da dor.[261] Pela natureza generalizada da doença, sintomas persistentes ou recorrentes podem ocorrer, exigindo que 20% dos pacientes sejam submetidos à pancreatectomia total.[262] Um carcinoma de pâncreas não diagnosticado, causando uma pancreatite crônica pós-obstrutiva, pode ser uma patologia subjacente[261] (particularmente para estenoses >10 mm).[163]

Litotripsia extracorpórea por ondas de choque

Proposta aos pacientes com calcificações nos ductos pancreáticos quando outras medidas não proporcionam alívio da dor. O efeito do procedimento no alívio da dor é desconhecido por falta de estudos controlados apropriados.[263] [264] A efetividade percebida das terapias individuais pode ser atribuída ao efeito placebo, que chega a 40% para o tratamento da dor pancreática,[170] [171] [172] [173] com uma estimativa geral de 20% (IC de 95% 9% a 36%).[174] A presença ou ausência de cálculos não prediz o alívio ou a persistência da dor.[265]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)	
dor aguda episódica	
1a	analgésicos
Em curso (resumo)	
sintomas crônicos	
1a	abandono do hábito de fumar e de consumo de bebidas alcoólicas associado a modificações no estilo de vida
adjunto	analgesia

Em curso		(resumo)
	adjunto	enzimas pancreáticas associadas a inibidor da bomba de prótons
	adjunto	modificações alimentares + alimentação enteral
	adjunto	octreotida
	adjunto	antioxidantes
..... ■ com pseudocistos	adjunto	descompressão de pseudocisto
..... ■ com complicações biliares	adjunto	descompressão biliar
..... ■ com dor intratável e dilatação no ducto pancreático principal (>5 a 7 mm)	adjunto	descompressão pancreática ductal
..... ■ com dor intratável e calcificações no ducto pancreático	adjunto	litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO)
..... ■ com dor intratável e doença de pequenos ductos ± aumento da cabeça do pâncreas	adjunto	procedimentos intervencionistas
..... ■ com dor intratável e doença pancreática distal	adjunto	pancreatectomia distal

Opções de tratamento

Agudo

dor aguda episódica

1a

analgésicos

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

-e/ou-

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

--E--

» **tramadol**: 50-100 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 400 mg/dia; 100 mg por via oral duas vezes ao dia ou 150 mg uma vez ao dia inicialmente (liberação prolongada), aumentar quando necessário, máximo de 400 mg/dia

Opções secundárias

» **oxicodona**: 5-30 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6 horas quando necessário

Opções terciárias

» **sulfato de morfina**: 10 mg por via oral (liberação imediata)/intravenosa a cada 3-4 horas quando necessário

» Causas anatômicas de dor devem ser excluídas, e os pacientes devem comprometer-se com abstinência alcoólica e de nicotina.

» Os pacientes com sintomas refratários são iniciados com analgésicos não opioides e depois passam para analgésicos opioides.

» O tramadol parece ser o melhor analgésico oral; ele deve ser usado em combinação com o paracetamol ou ibuprofeno.

» A dor que reduz significativamente a qualidade de vida e requer terapia em longo prazo com opioides pode exigir uma abordagem intervencionista (por exemplo, cirurgia ou tratamentos endoscópicos).

» O tramadol apresenta efeitos colaterais gastrointestinais menores comparado à morfina.^[175] O maior efeito adverso dos opioides é a dependência.

Em curso

sintomas crônicos

1a abandono do hábito de fumar e de consumo de bebidas alcoólicas associado a modificações no estilo de vida

» O abandono do hábito de fumar e de consumir bebidas alcoólicas pode ser benéfico. Deve-se usar de bom senso.

» Ainda é controverso se a abstinência alcoólica melhora[164] [165] ou se não tem efeito significativo sobre a doença.[54] [55] [166] [167] A maioria dos estudos de história natural mostra que a abstinência alcoólica não lentifica a progressão da pancreatite crônica de forma significativa.[53] [54] [164] Estudos controlados podem ser antiéticos.

» Um ensaio clínico randomizado e controlado indicou que os médicos devem repetir as sessões de aconselhamento a cada 6 meses, em vez de realizar uma única sessão, para manter a sobriedade. O aconselhamento repetido foi associado a menor número de ataques recorrentes de pancreatite alcoólica.[168]

» O tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento da pancreatite crônica e aguda. O tabagismo também aumenta o risco de a pancreatite aguda evoluir para a pancreatite crônica e desenvolver complicações (calcificações pancreáticas, câncer de pâncreas). Além disso, ele acelera a progressão e o início de complicações, inclusive do câncer de pâncreas.

adjunto analgesia**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

-e/ou-

» **ibuprofeno**: 400-800 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

--E--

» **tramadol**: 50-100 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 400 mg/dia; 100 mg por via oral duas vezes ao dia ou 150 mg uma vez ao dia inicialmente (liberação prolongada), aumentar quando necessário, máximo de 400 mg/dia

Em curso

Opções secundárias

» **desipramina**: 10 mg por via oral quatro vezes ao dia; aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

OU

» **sulfato de morfina**: 5-20 mg por via oral (liberação imediata)/subcutânea/intramuscular a cada 4 horas quando necessário; 2.5 a 5 mg por via intravenosa a cada 4 horas quando necessário

OU

» **pregabalina**: 50 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» Os tratamentos clínicos propostos para a dor aguda versus a dor crônica baseiam-se em mecanismos de dor nociceptiva (mais aguda) e neuropática (mais crônica).^[266] ^[267]

» Os anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos ou anticonvulsivantes e opioides são comumente prescritos para o manejo da dor nessa população. Cada vez mais, os antidepressivos, particularmente os antidepressivos tricíclicos, são prescritos para tratar as síndromes da dor crônica. Diversas metanálise demonstram eficácia para o tratamento da dor crônica,^[266] mas nenhum estudo inclui uma população com pancreatite crônica.

» A dor que reduz significativamente a qualidade de vida e requer terapia em longo prazo com opioides pode exigir uma abordagem intervencionista (por exemplo, cirurgia ou tratamentos endoscópicos). O maior efeito adverso dos opioides é a dependência.

» O tramadol apresenta efeitos colaterais gastrointestinais menores comparado à morfina.^[175] O maior efeito adverso dos opioides é a dependência.

» O tratamento da dor crônica com pregabalina (um gabapentinoide efetivo no tratamento da dor neuropática centralizada de outras causas) revelou ser mais eficaz que o placebo para reduzir a dor na pancreatite crônica

Em curso

dolorosa,[173] [180] embora ainda não seja licenciada para tal uso. As limitações são pelo menos de três tipos: o alívio da dor foi apenas 12% maior que o proporcionado pelo placebo; ainda não se sabe se os gabapentinoides proporcionam um alívio da dor por mais de 3 semanas; e eventos adversos do sistema nervoso central, como a sensação de estar bêbado e tontura, ocorreram em 30% dos pacientes.

adjunto

enzimas pancreáticas associadas a inibidor da bomba de prótons**Opções primárias**

» **pancreatina**: consulte a bula do produto para obter orientações quanto à dose

-e-

» **omeprazol**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

» Os suplementos de enzimas pancreáticas podem ser iniciados concomitantemente à analgesia após o paciente ter-se absterido de bebidas alcoólicas e ter realizado os exames apropriados para excluir causas anatômicas da dor. As enzimas reduzem significativamente a excreção de gorduras e a frequência das evacuações, além de melhorar a absorção de gorduras. A dosagem e os horários de administração são importantes.

» O teor de lipase é crítico porque a lipase é mais reduzida que outras enzimas digestivas na pancreatite crônica.[268] Aproximadamente 90,000 unidades de lipase, conforme a United States Pharmacopeia (USP), são administradas por refeição, o que equivale a aproximadamente 10% da secreção normal pós-prandial,[1] [269] [270] quantidade que pode abolir a esteatorreia, mas geralmente apenas a reduz.[1] [58] [177] [271] [272] [273] [274] Um quarto da dose deve ser administrado no início da refeição, metade durante a refeição e um quarto ao final da refeição.[46] [177] A dose diária de lipase não deve ultrapassar 10,000 unidades/kg/dia.

» Efeitos adversos são incomuns, mas pode ocorrer hiperglicemia com ajustes abruptos da dose;[275] também podem ocorrer estenoses colônicas com doses elevadas (>10,000 unidades de lipase/kg/dia) de enzimas com revestimento entérico.[276] [277] [278] [279] [280]

» A inibição de ácidos aumenta a atividade enzimática através da diminuição da inativação luminal.[176] [177] [178] [179] Os inibidores da

Em curso

bomba de prótons (por exemplo, omeprazol) são comumente prescritos em conjunto.

» Há evidências de que os suplementos de enzimas pancreáticas não revestidos induzam ao alívio da dor. Um efeito positivo foi observado em 36/49 dos pacientes de 3 ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs),[281] [282] [283] sendo que o maior benefício foi observado na pancreatite crônica não alcoólica. Entretanto, uma metanálise de 6 ECRCs heterogêneos não mostrou efeito na dor.[284] Mais estudos são necessários.

adjunto

modificações alimentares + alimentação enteral

» Uma dieta hipogordurosa pode contribuir para o desenvolvimento de deficiências de vitaminas lipossolúveis e é uma intervenção desnecessária para o tratamento da esteatorreia. A gordura alimentar deve ser reduzida apenas quando a esteatorreia e os sintomas persistirem apesar do uso de preparos de enzimas pancreáticas não revestidas associadas a um medicamento supressor de ácidos. A gordura deve ser reduzida de 100 g para 75 g ao dia. Alternativamente, 100 g de gordura podem ser divididas diariamente em 4 refeições separadas. Entretanto, a efetividade da estratégia é desconhecida por insuficiência de dados.

» Modificações na dieta (por exemplo, uma dieta hipogordurosa) e alimentação enteral podem reduzir a dor, obtida pela diminuição da liberação de colecistoquinina enteral e redução da estimulação pancreática. De acordo com a fisiologia digestiva, uma alimentação com dieta elementar por via oral ou por tubo enteral reduz a secreção pancreática exócrina em 50% e reduz a secreção para níveis basais ("repouso pancreático" verdadeiro) quando a alimentação enteral for administrada 40 a 60 cm pela passagem do ligamento de Treitz.[197]

» Com o uso de um desenho de estudo pré e pós intervenção, dois estudos descobriram que pacientes com pancreatite crônica tiveram dor reduzida e ganho de peso em resposta à ingestão de dietas elementares contendo tanto os triglicerídeos de cadeia média quanto os peptídeos hidrolisados ou de baixa gordura (aminoácidos purificados).[198] [199] Outro estudo relatou que um número significativo de pacientes que receberam alimentação jejunal de longo prazo por tubos de alimentação de via

Em curso

endoscópica tiveram alívio da dor e ganho de peso.[200]

» Em pacientes hospitalizados, a alimentação enteral é comumente iniciada usando tubos nasojejunais, e tem sido relatada com diminuição na dor e desnutrição limite. A alimentação por meio de tubo nasojejunal pode continuar em casa e é, em geral, bem tolerada pelos pacientes; no entanto, disfunção no tubo levando a readmissão hospitalar ocorre em aproximadamente 20% dos casos, tornando o uso em longo prazo indesejado.[201]

» Diretrizes da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism[87] recomendam refeições menores frequentes e uma grande ingestão de calorias (35 kcal/kg/dia) contendo de 1 a 1.5 g/kg/dia de proteína e 30% das calorias provenientes de gordura, com relação ao último, sendo toleradas por dosagem adequada de terapia de reposição enzimática pancreática.

» Suplementos de nutrição oral são necessários em alguns pacientes, com aproximadamente 5% dos pacientes que necessitam de suporte à nutrição enteral.[87]

adjunto **octreotida****Opções primárias**

» **octreotida**: 50 microgramas por via subcutânea uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, dose habitual de 200 microgramas por via subcutânea três vezes ao dia; 20 mg por via intramuscular (ação prolongada) a cada 4 semanas; o paciente deve ser estabilizado com formulação subcutânea antes de trocar para a formulação intramuscular

» A octreotida é um sintético análogo da somatostatina que pode aliviar a dor por meio de atividade antinociceptiva no corno dorsal da medula espinhal,[181] [182] [183] por inibição de inflamação neurogênica,[184] e/ou por inibição da liberação de colecistoquinina e de secreção pancreática.[185] [186] [187] Há estudos que apoiam[172] [188] [189] e que se opõem[190] [191] [192] à proposição de que a octreotida reduza a dor. Os estudos negativos são de pequeno porte ou de curta duração. Os estudos positivos estratificaram os pacientes por padrão de dor e relataram um alívio significativamente maior da dor versus placebo no grupo com dor constante (Ammann tipo B), que naquele com

Em curso

dor intermitente (Ammann tipo A). A octreotida pode ser prescrita para dor constante após a exclusão das causas anatômicas e a adoção de outras medidas incapazes de aliviar a dor, incluindo a abstinência alcoólica e de nicotina, suplementação enzimática, analgésicos e gabapentinoides.

adjunto antioxidantes

» O estresse oxidativo é uma hipótese importante para explicar a patogênese da pancreatite crônica. De acordo com uma revisão sistemática,[285] os dados não apoiam o tratamento da dor com alopurinol (um inibidor da xantina oxidase),[286] [287] nem com o composto curcumina, encontrado no açafrão-da-terra.[288] Em contraste, dois ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) limitados à pancreatite crônica relataram que um coquetel com 5 componentes antioxidantes (selênio, betacaroteno, vitamina C, vitamina E e metionina) reduz a dor na pancreatite crônica.[196] [289] O ECRC maior indicou que o coquetel antioxidante pode reduzir a frequência de dor por até 1.5 dia por mês em pacientes com pancreatite crônica. Esse efeito modesto pode ser limitado a um subconjunto de pacientes, especificamente àqueles com deficiências de antioxidantes e/ou enzimas transportadoras de antioxidantes e com aumentos em marcadores de estresse oxidativo.[196] Na realidade, um ECRC subsequente realizado em pacientes com pancreatite crônica sem essas características relatou que o mesmo coquetel com os 5 componentes antioxidantes não teve impacto em nenhuma medida de desfecho, a não ser pelo fato de aumentar os níveis de antioxidantes.[193]

» Os níveis de antioxidantes devem ser medidos e, se estiverem anormais, deverá ser providenciada uma suplementação com antioxidantes. Consulte um especialista para obter orientação quanto à dose.[196]

■ **com pseudocistos****adjunto descompressão de pseudocisto**

» Indicada para dor persistente, aumento de cisto ou complicações do pseudocisto. No quadro de pancreatite crônica, é mais provável que os pseudocistos sejam antigos e apresentem complicações. Ao contrário dos pseudocistos associados à pancreatite aguda, aqueles associados à pancreatite crônica apresentam um risco menor de complicações graves.[206] [207]

Em curso

■ com complicações biliares

adjunto

» A drenagem pode ser feita por cirurgia, endoscopia ou por via percutânea.[208] A drenagem endoscópica é bem-sucedida em 80% a 89% dos pacientes, e as taxas de recorrência variam de 4% a 18% após 2 anos.[209] [210] A drenagem cirúrgica falha em aproximadamente 7% a 10% dos pacientes.[211] [212] [213] A opção pelo método de drenagem dependerá do especialista local, mas os resultados de uma metanálise de quatro ensaios randomizados controlados[214] [215] [216] [217] favoreceram a drenagem endoscópica em relação à cirúrgica em populações mistas de pacientes (pancreatite aguda e crônica). A abordagem endoscópica (USE) resultou em maior qualidade de vida no curto prazo e custos mais baixos, embora com maior taxa de procedimentos adicionais.[218] Combinar a drenagem guiada por USE à drenagem nasobiliar pode melhorar ainda mais os desfechos.[216]

» Todos os procedimentos de drenagem de pseudocistos apresentam taxas de complicação que variam de 8% a 34%, decorrentes de infecção, sangramento, perfuração e vazamento/fístula.[211] [212] [213]

descompressão biliar**Opções primárias**

» [cirurgia por via aberta](#)

Opções secundárias

» [cirurgia endoscópica](#)

» Considerado se o aumento de 2 vezes na fosfatase alcalina persiste por mais de 1 mês,[219] e após excluir outras causas de colestase (por exemplo, doença parenquimatosa, abscesso).

» A cirurgia geralmente é definitiva e duradoura,[220] mas tem uma taxa de morbidade de aproximadamente 30%.[221] Os possíveis procedimentos incluem coledocojejunostomia em Y de Roux e coledocoduodenostomia.

» A terapia endoscópica deve ser reservada a pacientes com icterícia e colangite graves na presença de uma extensa massa inflamatória na cabeça do pâncreas ou se houver comorbidade grave. O procedimento envolve a esfínterectomia biliar com implante de várias endopróteses plásticas. No entanto, a colocação de uma única endoprótese autoexpansível de metal apresenta

Em curso

- com dor intratável e dilatação no ducto pancreático principal (>5 a 7 mm)

adjunto

taxa de sucesso de estenose biliar comparável à observada em endoprótese plástica múltipla.[225] [226] Abordagens endoscópicas requerem sessões de terapia repetidas e representam um risco maior aos pacientes pelas complicações relacionadas à endoprótese, particularmente a colangite e, portanto, não são adequadas a todos os pacientes. Uma complicação endoscópica séria é a obstrução recorrente. Abordagens endoscópicas agressivas, que envolvem o implante de várias endopróteses simultâneas,[222] [223] em vez de apenas uma única endoprótese,[224] oferece um tratamentos alternativo.

» Nenhum ensaio clínico randomizado e controlado avalia a descompressão biliar (cirúrgica ou endoscópica) para pacientes com obstrução biliar secundária à pancreatite crônica.

descompressão pancreática ductal**Opções primárias**

» descompressão ductal cirúrgica

Opções secundárias

» descompressão ductal endoscópica

» Proporciona o alívio da dor. Como não é uma terapia de primeira linha, a descompressão é considerada quando outras medidas falharam.

» A estenose ou obstrução maligna deverá ser considerada se o tamanho do estreitamento do ducto principal for >10 mm.[163]

» A descompressão cirúrgica apresenta resultados imediatos e de longo prazo melhores que as técnicas endoscópicas,[170] [227] [230] possivelmente porque a cirurgia trata de outras etiologias hipotéticas de dor pela desnervação dos nervos sensoriais do pâncreas e pela redução da pressão do tecido pancreático, um valor-limite que pode predizer a magnitude da resolução da dor.[231]

» Em contraste com um conceito errôneo comum, o alívio da dor é imediato com a cirurgia, mas é protelado com a descompressão endoscópica.[228] Além disso, em um ensaio clínico randomizado e controlado de descompressão pancreática ductal por cirurgia versus endoscopia, a porcentagem de pacientes que obtiveram um alívio completo ou parcial da dor foi semelhante à taxa de resposta ao placebo observada em estudos

Em curso

■ com dor intratável e calcificações no ducto pancreático

adjunto

de tratamento intervencionista ou clínico de dor presumidamente biliopancreática.[170] [171] [188] Um estudo de acompanhamento de 5 anos relatou que 47% dos pacientes tratados por via endoscópica precisaram de cirurgia, e os pacientes tratados cirurgicamente tiveram um alívio contínuo da dor maior que aqueles tratados por via endoscópica (80% versus 38%).[230] Entretanto, a opção entre a terapêutica cirúrgica versus terapêutica endoscópica pode ser influenciada pelas comorbidades do paciente e por considerações de que a dor de longo prazo também pode recorrer em grupos cirúrgicos.[57]

litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO)

» Oferecida quando outras medidas não aliviam a dor.

» O efeito no alívio da dor é desconhecido. Nenhum estudo é controlado, exceto 1. Não havia ensaios clínicos randomizados e controlados em uma metanálise[263] de 17 estudos de LECO (litotripsia extracorpórea por ondas de choque) de 491 pacientes. A LECO alivia a dor, mas não houve menção sobre padrões de dor ou se os pacientes passaram por cirurgia. Um ensaio clínico randomizado e controlado, não controlado por placebo, de LECO versus LECO e endoscopia mostrou não haver benefício adicional da terapia endoscópica sobre a LECO no alívio da dor.[264] A LECO nunca foi comparada com o placebo/nenhuma intervenção. A efetividade percebida das terapias individuais pode ser atribuída ao efeito placebo, que chega a 40% para o tratamento da dor pancreática,[170] [171] [172] [173] com uma estimativa geral de 20% (intervalo de confiança de 95%, de 9% a 36%).[174] Por exemplo, em um ensaio clínico randomizado e controlado de descompressão pancreática ductal por cirurgia versus endoscopia,[228] a porcentagem dos pacientes que obtiveram alívio completo ou parcial da dor foi semelhante à taxa de resposta ao placebo observada em estudos de tratamento intervencionista ou clínico de dor presumidamente biliopancreática.[170] [171] [173] [188]

» A presença ou ausência de cálculos não prediz o alívio ou a persistência da dor.[265] Portanto, somente os ECRCs devidamente conduzidos podem determinar se a LECO e a terapia endoscópica proporcionam um alívio efetivo da dor.

Em curso

- com dor intratável e doença de pequenos ductos ± aumento da cabeça do pâncreas

adjunto

procedimentos intervencionistas

Opções primárias

» ressecção usando duodenopancreatectomia

OU

» bloqueio do plexo celíaco

» A ressecção com duodenopancreatectomia (doença de Paget [DP]; procedimento de Whipple) é recomendada quando a doença está presente na cabeça do pâncreas, particularmente quando há um aumento da cabeça do pâncreas, e outras opções foram esgotadas.[57] [232]

» A DP é o padrão histórico para o tratamento da pancreatite crônica e pode ser realizada como DP com preservação do piloro. Os desfechos em longo prazo de diferentes cirurgias com preservação do duodeno são semelhantes,[56] [239] [290] mas uma metanálise relatou que, em comparação com a DP convencional, 2 procedimentos de preservação do duodeno apresentam vantagens: o procedimento de Beger obteve um alívio completo da dor na maioria dos pacientes, sem redução da morbidade pós-operatória; o procedimento de Frey reduziu a morbidade pós-operatória sem obter um alívio completo da dor na maioria dos pacientes.[241]

» A pancreatectomia subtotal ou total está associada à morbidade elevada,[242] incluindo a ulceração péptica e o diabetes mellitus.[232] O transplante de ilhotas reduz a insulinodependência em alguns pacientes.[243] A pancreatite remanescente pode ser responsável por uma dor persistente, mas reduzida, em alguns pacientes.[232]

» Há hipóteses de que a denervação dos nervos sensoriais do pâncreas possa melhorar a dor.[247] As abordagens incluem o bloqueio do plexo celíaco e a esplancnicectomia toracoscópica. Um bloqueio do plexo celíaco pode ser realizado após a exclusão de causas anatômicas da dor remanescente e a adoção de outras medidas incapazes de aliviar a dor. O bloqueio do plexo celíaco proporciona apenas um alívio da dor em curto prazo em um subconjunto de pacientes.[248] [250] [251] [252] [291] Se oferecida, a orientação por ultrassonografia endoscópica melhora o

Em curso

■ com dor intratável e
doença pancreática distal

adjunto

alívio da dor em curto prazo,[253] mas faltam dados sobre o benefício em longo prazo dessa abordagem. Os efeitos colaterais incluem diarreia, hipotensão postural e, raramente, paraplegia.[254] [255]

» A esplanicnecotomia toracoscópica pode proporcionar um alívio da dor em curto prazo semelhante àquele proporcionado pelo bloqueio do plexo celíaco.[250] O uso de opioide pré-operatório é independentemente preditivo de alívio da dor.[257] São necessárias investigações adicionais.

pancreatectomia distal

» Indicada para pseudocistos e fibrose limitados à cauda. É uma indicação incomum para o alívio da dor, pois a cabeça do pâncreas é considerada o precursor predominante da dor.[57] [232]

» A pancreatectomia distal apresenta bons resultados,[258] [259] [260] mas ainda não há relato de ensaios clínicos randomizados e controlados. A pancreatectomia distal em pacientes com a doença limitada à cauda é tecnicamente viável, com uma taxa de complicação de 20% a 40% e baixa morbidade (15% a 46%) e mortalidade (0% a 3%).[258] [259] [260]

» A cirurgia realizada para dor e a fibrose localizada está associada a uma alta taxa de recorrência da dor.[261] Pela natureza generalizada da doença, sintomas persistentes ou recorrentes podem ocorrer, exigindo que 20% dos pacientes sejam submetidos à pancreatectomia total.[262]

» Um carcinoma de pâncreas não diagnosticado, causando uma pancreatite crônica pós-obstrutiva, pode ser uma patologia subjacente[261] (particularmente para estenoses >10 mm).[163]

Novidades

Estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr)

Tratamento experimental voltado à modulação da percepção da dor central que, em algumas instâncias, pode se tornar autônoma por inflamação periférica e dor abdominal.[292] Um ensaio clínico preliminar, controlado por simulação, de fase II, relatou que, em 17 pacientes com dor crônica, um ciclo de 10 dias de EMTr (dirigida ao córtex somatossensitivo secundário direito) reduziu significativamente a dor em comparação com o tratamento por simulação (27.2% versus 1.1%), sendo que o alívio da dor durou pelo menos 3 semanas após a interrupção do tratamento.[293] Os pacientes podem receber oferta de EMTr no contexto de um estudo clínico após excluir causas anatômicas da dor e após não ter alcançado alívio da dor com outras medidas: abstinência de álcool e tabaco, suplementação enzimática, analgésicos, gabapentinoides, octreotida com ou sem bloqueio do plexo celíaco.

Loxiglumida

A loxiglumida, antagonista dos receptores A da colecistoquinina (CCKA), é um novo agente experimental para o tratamento da dor na pancreatite crônica. Não há dados suficientes para fazer recomendações de uso. Conceitualmente, os antagonistas dos receptores da CCK-A, como a loxiglumida, podem ser oferecidos após a exclusão de causas anatômicas de dor e após o alívio da dor com outras medidas: abstinência de álcool e tabaco, suplementação enzimática, analgésicos e gabapentinoides. Os antagonistas dos receptores CCKA podem reduzir ou aliviar a dor abdominal na pancreatite crônica através da interrupção da via de sinalização da colecistoquinina (CCK) que atua no pâncreas. Trata-se da mesma via alvejada pelo uso da octreotida ou de enzimas pancreáticas suplementares, que suprimem a liberação da CCK. Um curto ensaio clínico randomizado e controlado, multicêntrico, de 4 semanas, inscreveu pacientes com pancreatite crônica e ataques de dor para examinar o efeito de 3 doses de loxiglumida versus placebo no índice de melhora da dor (graduado de 1 a 3).[171] A melhora na dor foi relatada para os grupos tratados com 600 mg de loxiglumida versus placebo (58% versus 34%), mas não para as doses de 300 mg e 1200 mg.

Baixas doses de radiação

Desde 1964, várias séries de casos relataram resultados de radiação externa (5-50 Gy) do pâncreas para tratamento da dor na pancreatite crônica.[294] [295] [296] [297] Não há dados suficientes para fazer recomendações de uso. Conceitualmente, considera-se que a radiação externa tenha efeitos anti-inflamatórios e antálgicos, tendo sido usada em outras doenças dolorosas, mas não malignas.[298] Em um recente estudo prospectivo, 15 pacientes consecutivos com pancreatite crônica e dor intermitente (n=12) ou contínua (n=3) receberam uma única dose de radiação de 8 Gy no pâncreas e foram acompanhados. A mediana de acompanhamento foi de 39 meses.[297] Em 13 dos 15 pacientes, a resposta ao tratamento foi um ganho de 4 a 20 kg no peso corporal e melhora na qualidade de vida com base no EuroQol (P <0.001). Ainda mais importante, em todos os 3 pacientes com dor contínua, os níveis de dor foram reduzidos, propiciando a completa supressão de analgésicos em doses altas. Um participante necessitou de tratamento adicional após 1 ano. Houve deterioração da função exócrina ou endócrina, ou de ambas, em 3 dos 15 sujeitos. Estudos controlados prospectivos são necessários para a devida avaliação do uso seguro e da efetividade dessa intervenção como um possível tratamento de resgate para os pacientes com dor contínua após a exclusão das causas anatômicas e a adoção de outras medidas incapazes de aliviar a dor: abstinência alcoólica e de nicotina, suplementação enzimática, analgésicos e gabapentinoides.

Acupuntura

A acupuntura pode proporcionar alívio da dor em curto prazo para dor pancreática, mas pode exigir um tratamento ao menos semanal.[299] [300]

Recomendações

Monitoramento

Recomenda-se observar os pacientes anualmente para a realização de exames não invasivos, exames de sangue laboratoriais e talvez exames de fezes para monitorar complicações específicas, incluindo:

- Colestase e obstrução biliar (testes da função hepática)
- albumina, proteína total, tempo de protrombina/INR, hemograma completo, betacaroteno (vitamina A), zinco, selênio, vitamina E, vitamina D
- Densitometria óssea inicial em pacientes de alto risco (por exemplo, mulheres menopausadas, homens com mais de 50 anos de idade, história pregressa de fratura por baixo impacto) e pacientes com má absorção.[95] Exames de vigilância devem ser oferecidos em 2 anos se a osteopenia for detectada. Aqueles com osteoporose devem iniciar medicação apropriada e/ou visitar um ortopedista[95]
- Esteatorreia (gordura fecal qualitativa)
- Diabetes (glicose).

Não existe função clara dos exames de imagem de rotina no acompanhamento.

Instruções ao paciente

Os pacientes são aconselhados a levar um estilo de vida saudável (dieta hipogordurosa, abstinência alcoólica e de nicotina) e podem ser encaminhados a um profissional de saúde caso encontrem dificuldade para parar de fumar ou beber.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência exócrina pancreática	longo prazo	alta
<p>Em geral, a insuficiência exócrina está presente em 8% a 22% dos pacientes no momento do diagnóstico, de 44% a 48% após 13 a 26 anos e de 91% a 100% após 14 a 36 anos.[30] Nenhuma terapia foi comprovada como capaz de prevenir o desenvolvimento e/ou deterioração da função pancreática exócrina.</p> <p>Causada por lesão, atrofia e perda de tecido pancreático exócrino, decorrentes, por sua vez, de inflamação e fibrose da glândula. Os pacientes desenvolvem fezes volumosas e gordurosas com ou sem perda de peso e deficiências nutricionais.</p> <p>Tratada com suplementação de enzimas pancreáticas. Caso as enzimas não reduzam a esteatorreia, surgem várias possibilidades: dose insuficiente, não adesão terapêutica, degradação enzimática e/ou precipitação de ácido biliar (tratada com agente redutor de ácidos) ou causas não pancreáticas de esteatorreia.</p> <p>Supercrescimento bacteriano do intestino delgado é mais comum em pacientes com pancreatite crônica associada a etiologias alcoólicas e não alcoólicas que em pacientes saudáveis. O tratamento pode melhorar a função digestiva e os sintomas, mas são necessários estudos mais rigorosos nessa população.[321]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
diabetes mellitus	longo prazo	alta
<p>Intolerância à glicose é comum. A prevalência acumulada em décadas varia entre 28% e 76% (média de 45%).^[88]</p> <p>Pode ocorrer no início da evolução da pancreatite crônica por resistência insulínica, mas ocorre claramente na pancreatite crônica grave por insulinopenia (causada por lesão, atrofia e perda de ilhotas pancreáticas).</p> <p>Tratado com suplementação insulínica, mas os pacientes correm risco de hipoglicemia por hipoglucagonemia e gliconeogênese hepática comprometida.</p> <p>Nenhuma terapia foi comprovada como capaz de prevenir o desenvolvimento e/ou a deterioração da insuficiência endócrina.</p>		
calcificações pancreáticas	longo prazo	alta
<p>Em geral, a prevalência de calcificações varia de 0% a 4% no início dos sintomas^[30] e de 80% a 91% após 14 a 36 anos.^[29] A prevalência acumulada em décadas é de aproximadamente 65%.^[88]</p> <p>Causa desconhecida. Ocorrem mais comumente com pancreatite crônica alcoólica, também podem ocorrer em pancreatite hereditária e pancreatite tropical, sendo menos comuns na pancreatite idiopática.^[58]</p> <p>Ocasionalmente presente em outras condições (por exemplo, tumor neuroendócrino, neoplasia mucinosa papilar intraductal), mas a especificidade geral é alta para pancreatite crônica e correlaciona-se com a distribuição intrapancreática: parenquimatosa (67%), intraductal (88%), parenquimatosa difusa (91%) e calcificações intraductais e parenquimatosas coexistentes (100%).^[144]</p> <p>Há terapias endoscópicas disponíveis, mas não foram comprovadas.</p>		
obstrução do ducto pancreático	longo prazo	média
<p>Causada por fibrose pancreática, cálculo intraductal, pseudocisto pancreático e obstrução maligna.</p> <p>O tratamento é por descompressão ductal, mas o tipo de intervenção é controverso e depende da causa.</p>		
fratura por baixo impacto	longo prazo	média
<p>Prevalência de 4.8%.^[94] provavelmente devido à densidade mineral óssea diminuída, desnutrição, deficiência de micronutrientes, inflamação sistêmica elevada e às taxas de prevalência conjunta altas para osteopenia (39.8%) e osteoporose (23.4%).^[95] O risco de fratura é maior se o álcool for um fator de risco subjacente para a pancreatite crônica e os pacientes apresentarem cirrose.^[96]</p> <p>Pacientes, particularmente pacientes de alto risco (ou seja, mulheres pós-menopausadas, homens acima de 50 anos de idade, história pregressa de fratura de baixo trauma) e aqueles com má absorção,^[126] deve passar por exame de absorciometria por dupla emissão de raios X. Exames de vigilância devem ser oferecidos se a osteopenia for detectada. Aqueles com osteoporose devem iniciar medicação apropriada e/ou visitar um ortopedista para avaliação adicional.^[126]</p> <p>Todos pacientes com pancreatite crônica devem ter uma ingestão diária adequada de cálcio e vitamina D, fazer exercícios com carga, e interromper o consumo de álcool e uso de tabaco.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
obstrução biliar	longo prazo	baixa
<p>Em geral, afeta de 5% a 10% dos pacientes.[86] [221] A frequência varia com a etiologia. Causada por fibrose pancreática e pseudocisto pancreático.</p> <p>Os pacientes apresentam icterícia e dor contínua ou recorrente. Até 72% daqueles com dilatação biliar e colestase desenvolvem doença hepática obstrutiva.[322]</p> <p>A cirurgia é o tratamento de primeira escolha recomendado. A descompressão pode reverter uma fibrose biliar secundária.[323] Os candidatos não cirúrgicos podem se beneficiar da descompressão endoscópica.</p>		
obstrução gastroduodenal	longo prazo	baixa
<p>A frequência varia com a etiologia: pancreatite crônica alcoólica, 5%; pancreatite crônica idiopática juvenil, 5%; e outros grupos, 0%.[29] Causada por fibrose pancreática no duodeno proximal.</p> <p>Os pacientes apresentam náuseas, vômitos, anorexia e perda de peso.</p> <p>O tratamento é feito por derivação cirúrgica.</p>		
câncer de pâncreas	longo prazo	baixa
<p>Incomum em pacientes com menos de 45 anos de idade, exceto pacientes com pancreatite hereditária. Risco cumulativo de 2% por década.[88] O risco geralmente é <5%.[29] [30] [88] [324] embora um risco real seja questionado.[325]</p> <p>De acordo com as diretrizes da American Gastroenterological Association (AGA), o rastreamento para câncer de pâncreas deve ser realizado em 2 grupos de pacientes com pancreatite crônica.[326] Na pancreatite hereditária, o rastreamento é iniciado aos 35 anos de idade. Em pessoas com história familiar positiva, o rastreamento deve ser iniciado 10 anos antes da idade em que o câncer de pâncreas foi diagnosticado pela primeira vez.</p> <p>Em 2011, a conferência do International Cancer of the Pancreas Screening Consortium[327] recomendou exames de rastreamento para os grupos de paciente a seguir: >40 a 50 anos de idade com história familiar ou síndrome hereditária conferindo mais de 5% de risco ao longo da vida (por exemplo, pancreatite hereditária); e >50 anos de idade com pancreatite idiopática ou sintomas abdominais e diabetes inicial.</p> <p>Os exames recomendados e de vigilância são ultrassonografia endoscópica ou colangiopancreatografia por ressonância magnética/ressonância nuclear magnética. No entanto, não há nenhum consenso com relação à frequência em que os pacientes devem ser examinados e quando os pacientes do grupo de alto risco devem ser encaminhados para cirurgia.</p> <p>Algumas formas são hereditárias (7% a 8%). Outros podem estar associados a um ou mais fatores de risco: obesidade, tabagismo, diabetes mellitus, pancreatite crônica.</p> <p>Os pacientes desenvolvem dor, perda de peso e resistência insulínica ou diabetes.</p> <p>O tratamento é feito por ressecção curativa e quimiorradiação adjuvante (se for detectado precocemente). Caso contrário, tratamentos paliativos com quimioterapia, cirurgia e/ou endoscopia.</p>		
dependência de opioides	variável	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Os opioides são comumente usados para tratar a dor. Os pacientes demonstram um forte desejo de usar o medicamento após o uso repetido, combinando fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos.[302] A alta frequência de dependência do álcool aumenta o risco de dependência de narcóticos.</p> <p>Os agonistas opioides de ação prolongada (por exemplo, metadona) mostraram diminuir o uso ilícito ou não prescrito de opioides.[303] [304] A buprenorfina, um agonista opioide parcial, é uma alternativa para a terapia de manutenção na dependência de opioides. Os pacientes que tomam buprenorfina tiveram taxas significativamente menores de uso ilícito de opioides, em comparação com a metadona, mas com índices de conclusão menores.[305] A naltrexona, um antagonista opioide, também foi usado para combater a dependência de opioides.</p>		
pseudocisto pancreático	variável	média
<p>A frequência geral é de aproximadamente 25%,[306] mas varia com a etiologia.</p> <p>Ocorre por ruptura do ducto pancreático, não por segregação de coleções de fluidos peripancreáticos.</p> <p>Na maioria dos casos, é assintomático, mas pode causar dor, se expandir e comprimir estruturas locais, vazar ou fistulizar para outras estruturas, infectar-se e erodir em estruturas vasculares causando pseudoaneurisma e sangramento.</p> <p>Raramente apresenta resolução espontânea.[307] A maioria pode ser tratada com manejo conservador. A drenagem pode ser necessária em razão de aumento rápido, dor, infecção ou compressão das estruturas vizinhas.</p>		
ascite	variável	baixa
<p>A frequência é considerada <1%.[308] [309] [310]</p> <p>Cerca de 15% dos pacientes com pseudocistos podem ter ascite,[308] e 60% dos pacientes com ascite têm um pseudocisto.[309] [310] A causa está provavelmente relacionada à ruptura do ducto pancreático ou de um pseudocisto.</p> <p>A apresentação geralmente é subaguda com sintomas de edema abdominal e/ou dor abdominal leve, náuseas e vômitos e perda de peso. O líquido ascítico contém concentrações elevadas de proteína e amilase, tipicamente >16.7 microkat/L (>1000 unidades internacionais/L).[311] [312]</p> <p>Inicialmente tratada com a interrupção da ingestão oral e uso de nutrição parenteral, paracentese de grande volume intermitente e octreotida[313] [314] por 2 a 3 semanas. Se for persistente, a anatomia deverá ser esclarecida com imagens, incluindo uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica pré-operatória.</p>		
fístula	variável	baixa
<p>Ocorre em 1% a 2% dos pacientes.[30] A causa está provavelmente relacionada à ruptura do ducto pancreático ou de um pseudocisto. As fístulas podem se formar com vísceras adjacentes, espaço pleural ou pericárdio.</p> <p>A maioria fecha espontaneamente com manejo conservador, mas algumas requerem tratamento cirúrgico ou endoscópico.[315] [316]</p>		
hemorragia digestiva	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Ocorre em 3% a 8% dos pacientes.[29] [317] [318] Causado por úlcera péptica, ou por compressão ou erosão de pseudocisto em uma artéria. A úlcera péptica está relacionada à redução da secreção de bicarbonato e aumento da acidez duodenal. A compressão de pseudocisto é amplamente responsável pela trombose da veia esplênica e da veia porta, levando à hipertensão portal e à hemorragia por varizes gástrica ou esofágica em 8% a 16% dos pacientes.[317] [318] [319] O tratamento inclui a esplenectomia para a trombose da veia esplênica e para o hemorragia por varizes.</p> <p>A erosão de pseudocisto em uma artéria (esplênica, hepática, gastroduodenal e pancreaticoduodenal) pode levar ao desenvolvimento de pseudoaneurisma em cerca de 3%.[320] O tratamento é feito por embolização. Em um grupo de pacientes assintomáticos, ocorreu sangramento gastrointestinal em 18% deles, que foram manejados não cirurgicamente, mas em 0% daqueles submetidos a esplenectomia.[317] [318]</p>		

Prognóstico

Dor

Geralmente, a dor diminui ou desaparece com o tempo, independentemente da etiologia: 67% dos casos de pancreatite crônica idiopática juvenil após 27 anos, 64% dos casos de pancreatite crônica idiopática de início tardio após 13 anos e 77% dos casos de pancreatite crônica alcoólica após 14 anos.[29] [30] O alívio da dor está correlacionado ao desenvolvimento de complicações tardias de calcificações e insuficiência exócrina e/ou endócrina em 60% a 80% dos pacientes, sem relação com a etiologia e/ou cirurgia.[29] [30] [138] Entretanto, a dor pode variar de paciente para paciente, nem sempre diminui com o tempo e pode ser imprevisível.[139] A dor recorrente (alívio da dor por 2 anos ou mais) está associada à pancreatite, pseudocistos e colestase obstrutiva,[29] [136] sendo que os dois últimos são as causas mais proeminentes de dor constante/prolongada.

Sobrevida

A sobrevida de dez anos após o diagnóstico é 20% a 30% menor que a da população em geral.[301] Dados obtidos de estudos de história natural de longo prazo mostram que a expectativa de vida mediana varia com a etiologia (pancreatite crônica idiopática juvenil, 50 anos; pancreatite crônica idiopática senil, de 77 a 80 anos; pancreatite crônica alcoólica, de 55 a 72 anos; e pancreatite hereditária, 44 anos). Além disso, as causas mais comuns de morte variam com a etiologia. Na pancreatite crônica idiopática juvenil, a maior causa de morte era o carcinoma de pâncreas. Na pancreatite crônica idiopática de início tardio, a doença cardiovascular e a malignidade extrapancreática eram as causas mais comuns de morte, seguidas por complicações da pancreatite. Na pancreatite crônica alcoólica, a doença cardiovascular era a causa mais comum de morte, seguida por complicações da pancreatite. Na pancreatite hereditária, a malignidade era a causa mais comum de morte.[29] [30]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment

Publicado por: Belgian Consensus Group

Última publicação em:
2014

The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis)

Publicado por: Spanish Pancreatic Club

Última publicação em:
2013

Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis

Publicado por: Italian Association for the Study of the Pancreas

Última publicação em:
2010

Guidelines for management of patients with chronic pancreatitis

Publicado por: Swedish Consensus Conference

Última publicação em:
2003

América do Norte

The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms

Publicado por: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2016

The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections

Publicado por: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2016

The role of endoscopy in benign pancreatic disease

Publicado por: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2015

American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines

Publicado por: American Pancreatic Association

Última publicação em:
2014

Asia

Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis, 2015

Publicado por: Japanese Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2015

Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis

Publicado por: Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2005

Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report

Publicado por: Asia-Pacific Consensus Group

Última publicação em:
2002

Diretrizes de tratamento

Europa

Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment)

Publicado por: Spanish Pancreatic Club

Última publicação em:
2013

Endoscopic treatment of chronic pancreatitis

Publicado por: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2012

Biliary stenting: indications, choice of stents and results

Publicado por: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2012

Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis

Publicado por: Italian Association for the Study of the Pancreas

Última publicação em:
2010

Laparoscopic distal pancreatectomy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2007

ESPEN guidelines on adult enteral nutrition: pancreas

Publicado por: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

Última publicação em:
2006

Europa

Guidelines for management of patients with chronic pancreatitis

Publicado por: Swedish Consensus Conference

Última publicação em:
2003

América do Norte

The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms

Publicado por: American Society of Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2016

The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections

Publicado por: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2016

The role of endoscopy in benign pancreatic disease

Publicado por: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2015

Operative treatment for chronic pancreatitis

Publicado por: Society for Surgery of the Alimentary Tract

Última publicação em:
2013

Asia

Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018

Publicado por: Asia-Pacific Consensus Group

Última publicação em:
2018

Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015

Publicado por: Japanese Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2015

Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis

Publicado por: Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2005

Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report

Publicado por: Asia-Pacific Consensus Group

Última publicação em:
2002

Nível de evidência

1. Alívio da dor: existem evidências de qualidade moderada de que o tramadol seja mais eficaz que a morfina na redução dos sintomas da dor em pessoas com pancreatite crônica (avaliada em 4 dias), além de efeitos colaterais gastrointestinais menores.[175] O consenso clínico sugere que o tramadol talvez seja o analgésico opioide oral mais eficaz.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Alívio da dor: existem evidências de baixa qualidade de que o bloqueio do plexo celíaco guiado por ultrassonografia endoscópica (USE) possa ser mais eficaz na redução e sustentação do alívio da dor em comparação com bloqueios de nervos guiados por tomografia computadorizada em pacientes com pancreatite crônica (avaliada em 4 semanas).[253] O bloqueio do plexo celíaco é tecnicamente exigente. Portanto, tende a ser usado para pessoas com dor refratária a analgésicos opioides, geralmente aquelas com pancreatite crônica de pequenos ductos sem grande obstrução ductal.
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Sherman S, Freeman ML, Tarnasky PR, et al. Administration of secretin (RG1068) increases the sensitivity of detection of duct abnormalities by magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):646-54. [Texto completo](#)
- Capurso G, Cocomello L, Benedetto U, et al. Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Oct;41(7):1125-31.
- Gurusamy KS, Lushko C, Davidson BR. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 2;(2):CD011522. [Texto completo](#)
- Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 21;(8):CD008945. [Texto completo](#)
- Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):676-84. [Texto completo](#)
- Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 19;(3):CD007884. [Texto completo](#)
- Gurusamy KS, Lushko C, Halkias C, et al. Duodenum-preserving pancreatic resection versus pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 3;(2):CD011521. [Texto completo](#)
- Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *J Am Coll Surg*. 2014 Aug;219(2):208-16.

Referências

1. DiMagno EP, DiMagno MJ. Chronic pancreatitis: landmark papers, management decisions, and future. *Pancreas*. 2016 May-Jun;45(5):641-50.
2. Sarles H. Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas*. 1991 Jul;6(4):470-4.
3. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):682-707.
4. Ammann RW, Bühler H, Tuma J, et al. Chronic and relapsing acute pancreatitis associated with chronic renal insufficiency and analgesic (phenacetin) abuse: observations in 4 patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 1981 May;5(5):509-14.
5. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):78-82. [Texto completo](#)

6. Muddana V, Lamb J, Greer JB, et al. Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: role of serine protease inhibitor Kazal 1 type and alcohol. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 28;14(28):4486-91. [Texto completo](#)
7. Felderbauer P, Hoffmann P, Einwächter H, et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol*. 2003 Nov 29;3:34. [Texto completo](#)
8. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet*. 2012 Dec;44(12):1349-54. [Texto completo](#)
9. Witt H, Beer S, Rosendahl J, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2013 Oct;45(10):1216-20. [Texto completo](#)
10. Weiss FU, Schurmann C, Guenther A, et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut*. 2015 Apr;64(4):646-56.
11. Fogel EL, Toth TG, Lehman GA, et al. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum? *Pancreas*. 2007 Jan;34(1):21-45.
12. DiMagno MJ, Wamsteker EJ. Pancreas divisum. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Apr;13(2):150-6. [Texto completo](#)
13. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Chronic pancreatitis in the elderly in Japan. *Pancreatol*. 2004;4(3-4):223-7.
14. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol*. 2006 Jul;41(7):626-31.
15. Kawa S, Hamano H. Clinical features of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007 May;42 (Suppl 18):9-14.
16. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, et al. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005 May;7(2):90-5.
17. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1134-44.
18. Sarles H. An international survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion*. 1973;9(5):389-403.
19. Olsen TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978 Sep;86A(5):361-5.
20. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of recurrent acute and chronic pancreatitis: similarities and differences. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1683-91. [Texto completo](#)

21. Machicado JD, Rebours V, Yadav D. Epidemiology of chronic pancreatitis. July 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
22. Dennison AR, Garcea G. Economic burden of chronic pancreatitis and implications of total pancreatectomy and autologous islet cell transplantation. *J Pancreas (Online)*. 2015 Sep;16(5):517-26. [Texto completo](#)
23. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Jun-Jul;30(6-7):838-44.
24. Yadav D, Timmons L, Benson JT, et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec;106(12):2192-9.
25. Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 1981;16(2):305-12.
26. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1490-500. [Texto completo](#)
27. Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;19(9):998-1004.
28. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M; Research Committee on Intractable Disease of the Pancreas (Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan). Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol*. 2007;42(suppl. 18):6-8.
29. Mullhaupt B, Truninger K, Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. *Z Gastroenterol*. 2005 Dec;43(12):1293-301.
30. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994 Nov;107(5):1481-7.
31. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer: International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Mar 19;89(6):442-6.
32. James O, Agnew JE, Bouchier IA. Chronic pancreatitis in England: a changing picture? *Br Med J*. 1974 Apr 6;2(5909):34-8. [Texto completo](#)
33. Worning H. Chronic pancreatitis: pathogenesis, natural history and conservative treatment. *Clin Gastroenterol*. 1984 Sep;13(3):871-94.
34. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009 Jun 8;169(11):1035-45.
35. Clark E. Pancreatitis in acute and chronic alcoholism. *Am J Dig Dis*. 1942;9:428.
36. DiMagno MJ. Oktoberfest binge drinking and acute pancreatitis: is there really no relationship? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):920-2.

37. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015 Nov 14;2(12):1996-2002. [Texto completo](#)
38. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion*. 1978;18(5-6):337-50.
39. Corrao G, Bahnardi V, Zambon A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004 May;38(5):613-9.
40. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):286-90.
41. Yadav D, Eigenbrodt ML, Briggs MJ, et al. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas*. 2007 May;34(4):390-8.
42. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002 Nov;25(4):411-2.
43. Bourliere M, Barthet M, Berthezene P, et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut*. 1991 Nov;32(11):1392-5. [Texto completo](#)
44. Stigendal L, Olsson R. Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis: a comparative study. *Scand J Gastroenterol*. 1984 Jul;19(5):582-7.
45. Wilson JS, Bernstein L, McDonald C, et al. Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut*. 1985 Sep;26(9):882-7. [Texto completo](#)
46. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Sep;22(5):487-97.
47. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Sep;21(5):544-54.
48. Ockenga J, Vogel A, Teich N, et al. UDP glucuronosyltransferase (UGT1A7) gene polymorphisms increase the risk of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2003 Jun;124(7):1802-8.
49. Jerrells TR, Chapman N, Clemens DL. Animal model of alcoholic pancreatitis: role of viral infections. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):301-4.
50. Clemens DL, Jerrells TR. Ethanol consumption potentiates viral pancreatitis and may inhibit pancreas regeneration: preliminary findings. *Alcohol*. 2004 Jul;33(3):183-9.
51. Ostrowski SE, Reilly AA, Collins DN, et al. Progression or resolution of coxsackievirus B4-induced pancreatitis: a genomic analysis. *J Virol*. 2004 Aug;78(15):8229-37. [Texto completo](#)
52. Morton C, Klatsky AL, Udaltsova N. Smoking, coffee, and pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Apr;99(4):731-8.

53. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut*. 1994 Apr;35(4):552-6. [Texto completo](#)
54. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, et al. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993;54(3):148-55.
55. Ammann RW, Muellhaupt B, Meyenberger C, et al. Alcoholic nonprogressive chronic pancreatitis: prospective long-term study of a large cohort with alcoholic acute pancreatitis (1976-1992). *Pancreas*. 1994 May;9(3):365-73.
56. Strate T, Bachmann K, Busch P, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1406-11.
57. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998 Sep;115(3):765-76. [Texto completo](#)
58. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Sep;26(5):490-8.
59. Murthy SN, Dinoso VP, Jr., Clearfield HR, et al. Simultaneous measurement of basal pancreatic, gastric acid secretion, plasma gastrin, and secretin during smoking. *Gastroenterology*. 1977 Oct;73(4 Pt 1):758-61.
60. Brown P. The influence of smoking on pancreatic function in man. *Med J Aust*. 1976 Aug 21;2(8):290-3.
61. Bynum TE, Solomon TE, Johnson LR, et al. Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking. *Gut*. 1972 May;13(5):361-5. [Texto completo](#)
62. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005 Apr;54(4):510-4. [Texto completo](#)
63. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):603-9.
64. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, et al. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011 Nov;40(8):1195-200.
65. Cavallini G, Talamini G, Vaona B, et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1994 Jan;9(1):42-6.
66. Nakamura Y, Ohmori T, Higuchi S, et al. Certain background factors exhibit an association with an increased risk for pancreatic calcification among Japanese male alcoholics. *Pancreas*. 2005 Oct;31(3):225-31.
67. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004 Sep;20(5):444-51.
68. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Mantovani V, et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas*. 2003 Nov;27(4):332-6.

69. Masamune A, Ariga H, Kume K, et al. Genetic background is different between sentinel and recurrent acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;26(6):974-8.
70. Aoun E, Muddana V, Papachristou GI, et al. SPINK1 N34S is strongly associated with recurrent acute pancreatitis but is not a risk factor for the first or sentinel acute pancreatitis event. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):446-51.
71. Xu W, Hui C, Yu SS, et al. MicroRNAs and cystic fibrosis - an epigenetic perspective. *Cell Biol Int*. 2011 May;35(5):463-6.
72. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):439-42.
73. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, et al. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):401-7. [Texto completo](#)
74. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1988-96. [Texto completo](#)
75. Krier J, Barfield R, Green RC, et al. Reclassification of genetic-based risk predictions as GWAS data accumulate. *Genome Med*. 2016 Feb 17;8(1):20. [Texto completo](#)
76. Garrett LT, Hickman N, Jacobson A, et al. Family studies for classification of variants of uncertain classification: current laboratory clinical practice and a new web-based educational tool. *J Genet Couns*. 2016 Dec;25(6):1146-56. [Texto completo](#)
77. Moghadasi S, Eccles DM, Devilee P, et al. Classification and clinical management of variants of uncertain significance in high penetrance cancer predisposition genes. *Hum Mutat*. 2016 Apr;37(4):331-6. [Texto completo](#)
78. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, et al. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;10(10):1136-42. [Texto completo](#)
79. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;5(11):1347-53. [Texto completo](#)
80. Patel RS, Johlin FC Jr, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1999 Dec;50(6):823-7.
81. Chiu HY, Hsieh CF, Chiang YT, et al. The risk of chronic pancreatitis in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2016 Jul 28;11(7):e0160041. [Texto completo](#)
82. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;14(5):738-46.
83. Garg PK, Tandon RK, Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):75-9.

84. Jacob L, Geenen JE, Catalano MF, et al. Prevention of pancreatitis in patients with idiopathic recurrent pancreatitis: a prospective nonblinded randomized study using endoscopic stents. *Endoscopy*. 2001 Jul;33(7):559-62.
85. Yusoff IF, Raymond G, Sahai AV. A prospective comparison of the yield of EUS in primary vs recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2004 Nov;60(5):673-8.
86. Scott J, Summerfield JA, Elias E, et al. Chronic pancreatitis: a cause of cholestasis. *Gut*. 1977 Mar;18(3):196-201. [Texto completo](#)
87. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):275-84. [Texto completo](#)
88. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer: International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993 May 20;328(20):1433-7. [Texto completo](#)
89. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000 Nov;119(5):1324-32.
90. Pan J, Xin L, Wang D, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2,011 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(14):e3251. [Texto completo](#)
91. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 May-Jun;13(3):238-42.
92. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014 Jun;29(3):348-54.
93. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):336-45.
94. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2680-6.
95. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):219-28.
96. Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, et al. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):320-6.
97. Lu CL, Chen CY, Luo JC, et al. Impaired gastric myoelectricity in patients with chronic pancreatitis: role of maldigestion. *World J Gastroenterol*. 2005 Jan 21;11(3):372-6. [Texto completo](#)
98. Chowdhury RS, Forsmark CE, Davis RH, et al. Prevalence of gastroparesis in patients with small duct chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2003 Apr;26(3):235-8.

99. Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, et al. Postprandial gastric function in pancreatic insufficiency. *Gut*. 1979 Mar;20(3):249-54. [Texto completo](#)
100. Long WB, Weiss JB. Rapid gastric emptying of fatty meals in pancreatic insufficiency. *Gastroenterology*. 1974 Nov;67(5):920-5.
101. Mizushima T, Ochi K, Ichimura M, et al. Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;19(9):1005-9.
102. Carasso S, Oren I, Alroy G, et al. Disseminated fat necrosis with asymptomatic pancreatitis: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2000 Jan;319(1):68-72.
103. Lucas PF, Owen TK. Subcutaneous fat necrosis, 'polyarthrititis', and pancreatic disease. *Gut*. 1962 Jun;3:146-8. [Texto completo](#)
104. Bank S, Marks IN, Farman J, et al. Further observations on calcified medullary bone lesions in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1966 Aug;51(2):224-30.
105. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, et al. An autopsy case of acute pancreatitis with a high serum IgG4 complicated by amyloidosis and rheumatoid arthritis. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 7;11(13):2032-4. [Texto completo](#)
106. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 2002 Apr;55(4):507-11.
107. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *JOP*. 2004 Jan;5(1):1-7. [Texto completo](#)
108. Reddy NG, Nangia S, DiMagno MJ. The chronic pancreatitis international classification of diseases, ninth revision, clinical modification code 577.1 is inaccurate compared with criterion-standard clinical diagnostic scoring systems. *Pancreas*. 2016 Oct;45(9):1276-81. [Texto completo](#)
109. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1997 Apr;14(3):215-21.
110. Raimondo M, Imoto M, DiMagno EP. Rapid endoscopic secretin stimulation test and discrimination of chronic pancreatitis and pancreatic cancer from disease controls. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Sep;1(5):397-403.
111. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007 Feb;42(2):101-19.
112. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria of chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 1997 Jul;15(1):14-5.
113. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):1010-6.

114. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8.
115. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, et al. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011 Nov;40(8):1172-9.
116. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30.
117. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jan;35(1):26-35.
118. Hart PA, Levy MJ, Smyrk TC, et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2016 Oct;65(10):1702-9.
119. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):140-8.
120. Rebours V, Le Baleur Y, Cazals-Hatem D, et al. Immunoglobulin G4 immunostaining of gastric, duodenal, or colonic biopsies is not helpful for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jan;10(1):91-4.
121. Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative workup for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1704-12.
122. Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;12(7):1143-50. [Texto completo](#)
123. Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1824-30.
124. DiMagno EP, Malagelada JR, Taylor WF, et al. A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 1977 Oct 6;297(14):737-42.
125. Bozkurt T, Braun U, Leferink S, et al. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut*. 1994 Aug;35(8):1132-6. [Texto completo](#)
126. Ketwaroo G, Brown A, Young B, et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Aug;108(8):1360-6.
127. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatology*. 2004;4(1):28-41.
128. DiMagno MJ. Pancreatic function tests. In: Johnson LR, Alpers D, Barrett K, et al, eds. *Encyclopedia of gastroenterology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Science; 2003.

129. Braganza JM, Hunt LP, Warwick F. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1982 Jun;82(6):1341-7.
130. Mee AS, Girdwood AH, Walker E, et al. Comparison of the oral (PABA) pancreatic function test, the secretin-pancreozymin test and endoscopic retrograde pancreatography in chronic alcohol induced pancreatitis. *Gut*. 1985 Nov;26(11):1257-62. [Texto completo](#)
131. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1998 Jul;48(1):11-7.
132. Chowdhury R, Bhutani MS, Mishra G, et al. Comparative analysis of direct pancreatic function testing versus morphological assessment by endoscopic ultrasonography for the evaluation of chronic unexplained abdominal pain of presumed pancreatic origin. *Pancreas*. 2005 Jul;31(1):63-8.
133. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy*. 1993 Nov;25(9):555-64.
134. Raimondo M, Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) may not be as sensitive as previously thought to diagnose chronic pancreatitis (chronic pancreatitis): a preliminary correlation study with CCK pancreatic function test. *Gastrointest Endosc*. 2001 April;53(5):AB69.
135. Zuccaro G, Conwell DL, Vargo J, et al. The role of endoscopic ultrasonography (EUS) in the diagnosis of early and advanced chronic pancreatitis (chronic pancreatitis). *Gastroenterology*. 2000;118:A674.
136. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999 May;116(5):1132-40.
137. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, et al. Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984 May;86(5 Pt 1):820-8.
138. Girdwood AH, Marks IN, Bornman PC, et al. Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult? *J Clin Gastroenterol*. 1981 Sep;3(3):241-5.
139. Lankisch PG, Seidensticker F, Lohr-Happe A, et al. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1995 May;10(4):338-41.
140. Hessel SJ, Siegelman SS, McNeil BJ, et al. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):129-33.
141. Swobodnik W, Meyer W, Brecht-Kraus D, et al. Ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the morphologic diagnosis of pancreatic disease. *Klin Wochenschr*. 1983 Mar 15;61(6):291-6.
142. Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology*. 1989 May;171(2):353-7.

143. Axon AT, Classen M, Cotton PB, et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut*. 1984 Oct;25(10):1107-12. [Texto completo](#)
144. Campisi A, Brancatelli G, Vullierme MP, et al. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector-row CT analysis. *Clin Radiol*. 2009 Sep;64(9):903-11.
145. Maluf-Filho F, Dotti CM, Halwan B, et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice. *Endoscopy*. 2009 Nov;41(11):979-87.
146. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc*. 2001 Mar;53(3):294-9.
147. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jun;69(7):1251-61.
148. Moss AA, Federle M, Shapiro HA, et al. The combined use of computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the assessment of suspected pancreatic neoplasm: a blind clinical evaluation. *Radiology*. 1980 Jan;134(1):159-63.
149. Caletti G, Brocchi E, Agnosti D, et al. Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography for chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 1982 Sep;69(9):507-9.
150. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1996 Mar;12(2):149-52.
151. Chey WD, DiMagno MJ, Chey WY. Tests of gastric and exocrine pancreatic function and absorption. In: Yamada T, ed. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009:3414-30.
152. Calvo MM, Bujanda L, Calderon A, et al. Comparison between magnetic resonance cholangiopancreatography and ERCP for evaluation of the pancreatic duct. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):347-53.
153. Sahai AV, Devonshire D, Yeoh KG, et al. The decision-making value of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients seen in a referral center for suspected biliary and pancreatic disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2074-80.
154. Sica GT, Braver J, Cooney MJ, et al. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):605-10.
155. Prasad SR, Sahani D, Saini S. Clinical applications of magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Nov-Dec;33(5):362-6.
156. Sherman S, Freeman ML, Tarnasky PR, et al. Administration of secretin (RG1068) increases the sensitivity of detection of duct abnormalities by magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):646-54. [Texto completo](#)

157. Hahn JU, Bochnig S, Kerner W, et al. A new fecal elastase 1 test using polyclonal antibodies for the detection of exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 2005 Mar;30(2):189-91.
158. Hahn JU, Kerner W, Maisonneuve P, et al. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas*. 2008 Apr;36(3):274-8.
159. Dumasy V, Delhay M, Cotton F, et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1350-4.
160. Walkowiak J, Lisowska A, Blask-Osipa A, et al. Acid steatocrit determination is not helpful in cystic fibrosis patients without or with mild steatorrhea. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar;45(3):249-54.
161. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatol*. 2001;1(5):405-15.
162. Whitcomb DC. What is personalized medicine and what should it replace? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 May 22;9(7):418-24. [Texto completo](#)
163. Shemesh E, Czerniak A, Nass S, et al. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in differentiating pancreatic cancer coexisting with chronic pancreatitis. *Cancer*. 1990 Feb 15;65(4):893-6.
164. Strum WJ. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis: effect on pain and outcome. *J Clin Gastroenterol*. 1995 Jan;20(1):37-41.
165. Trapnell JE. Chronic relapsing pancreatitis: a review of 64 cases. *Br J Surg*. 1979 Jul;66(7):471-5.
166. Bornman PC, Marks IN, Girdwood AH, et al. Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? *Br J Surg*. 1980 Jun;67(6):425-8.
167. Strate T, Taherpour Z, Bloechle C, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2005 Apr;241(4):591-8. [Texto completo](#)
168. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009 Mar;136(3):848-55.
169. American Gastroenterological Association. Medical position statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998 Sep;115(3):763-4. [Texto completo](#)
170. Wilcox CM. Endoscopic therapy for pain in chronic pancreatitis: Is it time for the naysayers to throw in the towel? *Gastrointest Endosc*. 2005 Apr;61(4):582-6.
171. Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, et al. Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan. *Pancreas*. 2002 Jul;25(1):e1-5.
172. Toskes PP, Forsmark CE, DeMeo MT, et al. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis (abstract). *Pancreas*. 1993;8:774.

173. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2011 Aug;141(2):536-43.
174. Capurso G, Cocomello L, Benedetto U, et al. Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Oct;41(7):1125-31.
175. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999 Jun;44(6):1107-16.
176. Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006 Aug;33(2):156-62.
177. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med*. 1977 Jun 9;296(23):1318-22.
178. DiMagno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 Jun;15(3):477-86.
179. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, et al. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):721-5.
180. Gurusamy KS, Lushko C, Davidson BR. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 2;(2):CD011522. [Texto completo](#)
181. Chrubasik J, Meynadier J, Scherpereel P, et al. The effect of epidural somatostatin on postoperative pain. *Anesth Analg*. 1985 Nov;64(11):1085-8.
182. Madrazo I, Franco-Bourland RE, Leon-Meza VM, et al. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):427-31.
183. Ohno H, Kuraishi Y, Nanayama T, et al. Somatostatin is increased in the dorsal root ganglia of adjuvant-inflamed rat. *Neurosci Res*. 1990 Jul;8(3):179-88.
184. Karalis K, Mastorakos G, Chrousos GP, et al. Somatostatin analogues suppress the inflammatory reaction in vivo. *J Clin Invest*. 1994 May;93(5):2000-6. [Texto completo](#)
185. Creutzfeldt W, Lembcke B, Folsch UR, et al. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans. *Am J Med*. 1987 May 29;82(5B):49-54.
186. Lembcke B, Creutzfeldt W, Schleser S, et al. Effect of the somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion*. 1987;36(2):108-24.
187. Williams ST, Woltering EA, O'Dorisio TM, et al. Effect of octreotide acetate on pancreatic exocrine function. *Am J Surg*. 1989 May;157(5):459-62.

188. Toskes PP, Forsmark CE, DeMeo MT, et al. An open-label trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;106:A326.
189. Loginov AS, Sadokov VM, Vinokurova LV, et al. A trial of the use of sandostatin in patients with chronic pancreatitis [in Russian]. *Ter Arkh*. 1995;67(7):60-2.
190. Uhl W, Anghelacopoulos SE, Friess H, et al. The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion*. 1999;60 (Suppl 2):23-31.
191. Malfertheiner P, Mayer D, Büchler M, et al. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide. *Gut*. 1995 Mar;36(3):450-4. [Texto completo](#)
192. Lieb JG 2nd, Shuster JJ, Theriaque D, et al. A pilot study of octreotide LAR vs. octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis. *JOP*. 2009 Sep 4;10(5):518-22. [Texto completo](#)
193. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology*. 2012 Sep;143(3):655-63.
194. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 21;(8):CD008945. [Texto completo](#)
195. Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015 Jul;44(5):812-8.
196. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):149-59.
197. O'Keefe SJ. Physiological response of the human pancreas to enteral and parenteral feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 Sep;9(5):622-8.
198. Shea JC Bishop MD, Parker EM, et al. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2003;3(1):36-40.
199. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, et al. Effects of oral ingestion of the elemental diet in patients with painful chronic pancreatitis in the real-life setting in Japan. *Pancreas*. 2014 Apr;43(3):451-7.
200. Stanga Z, Giger U, Marx A, et al. Effect of jejunal long-term feeding in chronic pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005 Jan-Feb;29(1):12-20.
201. Skipworth JR, Raptis DA, Wijesuriya S, et al. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis. *JOP*. 2011 Nov 9;12(6):574-80. [Texto completo](#)
202. Duggan SN, Conlon KC. A practical guide to the nutritional management of chronic pancreatitis. *Practical Gastroenterology*. 2013:24-32. [Texto completo](#)
203. Andersen DK, Frey CF. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2010 Jan;251(1):18-32.

204. Smith MD, Degiannis E, Vickers SM. Surgery for chronic pancreatitis. In: Forsmark CE, ed. Pancreatitis and its complications. Vol 1. New York, NY: Humana Press, Inc; 2005:273-94.
205. Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, van Eijck CH, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief. Arch Surg. 2012 Oct;147(10):925-32.
206. Bradley EL, Clements JL, Jr., Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. Am J Surg. 1979 Jan;137(1):135-41.
207. Imrie CW, Buist LJ, Shearer MG. Importance of cause in the outcome of pancreatic pseudocysts. Am J Surg. 1988 Sep;156(3 Pt 1):159-62.
208. Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Pancreas. 2008 Mar;36(2):105-12.
209. Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, et al.; ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. Gastrointest Endosc. 2016 Mar;83(3):481-8. [Texto completo](#)
210. Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, et al.; ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. Gastrointest Endosc. 2016;84:1-9. [Texto completo](#)
211. Newell KA, Liu T, Aranha GV, et al. Are cystgastrostomy and cystjejunostomy equivalent operations for pancreatic pseudocysts? Surgery. 1990 Oct;108(4):635-9.
212. Cahen DL, Rauws EA, Fockens P, et al. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. Endoscopy. 2005 Oct;37(10):977-83.
213. Nealon WH, Walser E. Surgical management of complications associated with percutaneous and/or endoscopic management of pseudocyst of the pancreas. Ann Surg. 2005 Jun;241(6):948-57.
214. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, et al. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. Gastroenterology. 2013 Sep;145(3):583-90. [Texto completo](#)
215. Park DH, Lee SS, Moon SH, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. Endoscopy. 2009 Oct;41(10):842-8.
216. Yuan H, Qin M, Liu R, et al. Single-step versus 2-step management of huge pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial with long-term follow-up. Pancreas. 2015 May;44(4):570-3.
217. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, et al. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). Gastrointest Endosc. 2008 Dec;68(6):1102-11.

218. Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N, et al. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 14;(4):CD011392. [Texto completo](#)
219. Snape WJ, Jr., Long WB, Trotman BW, et al. Marked alkaline phosphatase elevation with partial common bile duct obstruction due to calcific pancreatitis. *Gastroenterology*. 1976 Jan;70(1):70-3.
220. Baron TH. Endoscopic therapy with multiple plastic stents for benign biliary strictures due to chronic calcific pancreatitis: the good, the bad, and the ugly. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Feb;38(2):96-8.
221. Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World J Surg*. 1990 Jan-Feb;14(1):59-69.
222. Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, et al. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc*. 2001 Aug;54(2):162-8.
223. Catalano MF, Linder JD, George S, et al. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc*. 2004 Dec;60(6):945-52.
224. Cahen DL, van Berkel AM, Oskam D, et al. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;17(1):103-8.
225. Shen Y, Liu M, Chen M, et al. Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol*. 2014 Mar-Apr;14(2):87-90.
226. Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M, et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2015 Jul;47(7):605-10.
227. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003 Jul;35(7):553-8.
228. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):676-84. [Texto completo](#)
229. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 19;(3):CD007884. [Texto completo](#)
230. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1690-5.
231. Ebbehøj N, Borly L, Bulow J, et al. Evaluation of pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol*. 1990 May;25(5):462-6.
232. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: anatomic selection criteria and subsequent long-term outcome analysis. *Ann Surg*. 1997 Oct;226(4):429-35. [Texto completo](#)

233. Buchler MW, Friess H, Muller MW, et al. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg*. 1995 Jan;169(1):65-9.
234. Klempa I, Spatny M, Menzel J, et al. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation. *Am J Surg*. 1995 Jan;169(1):65-9.
235. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, et al. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 1998 Dec;228(6):771-9.
236. Farkas G, Leindler L, Daroczi M, et al. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2006 Aug;391(4):338-42.
237. Keck T, Adam U, Makowiec F, et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery*. 2012 Sep;152(3 Suppl 1):S95-102.
238. Gurusamy KS, Lushko C, Halkias C, et al. Duodenum-preserving pancreatic resection versus pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 3; (2):CD011521. [Texto completo](#)
239. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a prospective, randomized trial. *Ann Surg*. 1995 Apr;221(4):350-8. [Texto completo](#)
240. Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *J Am Coll Surg*. 2014 Aug;219(2):208-16.
241. Yin Z, Sun J, Yin D, et al. Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2012 Oct;147(10):961-8.
242. Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, et al. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 1986 Jan;151(1):141-9.
243. National Institute for Health and Care Excellence. Autologous pancreatic islet cell transplantation for improved glycaemic control after pancreatectomy. September 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
244. Dimagno MJ, Dimagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Sep;28(5):523-31. [Texto completo](#)
245. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, et al; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatology*. 2014 Jan-Feb;14(1):27-35. [Texto completo](#)

246. Garcea G, Weaver J, Phillips J, et al. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients. *Pancreas*. 2009 Jan;38(1):1-7.
247. Mallet-Guy PA. Late and very late results of resections of the nervous system in the treatment of chronic relapsing pancreatitis. *Am J Surg*. 1983 Feb;145(2):234-8.
248. Madsen P, Hansen E. Coeliac plexus block versus pancreaticogastrostomy for pain in chronic pancreatitis. A controlled randomized trial. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Dec;20(10):1217-20.
249. Gress F, Schmitt C, Sherman S, et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):900-5.
250. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F, et al. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc*. 2008 Mar;22(3):580-8.
251. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2009 Nov;54(11):2330-7.
252. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Feb;44(2):127-34.
253. Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):979-84. [Texto completo](#)
254. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 1995 Feb;80(2):290-5.
255. Thompson GE, Moore DC, Bridenbaugh LD, et al. Abdominal pain and alcohol celiac plexus nerve block. *Anesth Analg*. 1977 Jan-Feb;56(1):1-5.
256. Fujii LL, Topazian MD, Abu Dayyeh BK, et al. EUS-guided pancreatic duct intervention: outcomes of a single tertiary-care referral center experience. *Gastrointest Endosc*. 2013 Dec;78(6):854-64.
257. Issa Y, Ahmed Ali U, Bouwense SA, et al. Preoperative opioid use and the outcome of thoracoscopic splanchnicectomy in chronic pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc*. 2014 Feb;28(2):405-12.
258. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, et al. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg*. 1999 May;229(5):693-8. [Texto completo](#)
259. Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy. *Surgery*. 2005 Feb;137(2):180-5.

260. Hutchins RR, Hart RS, Pacifico M, et al. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients. *Ann Surg.* 2002 Nov;236(5):612-8. [Texto completo](#)
261. Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Pitfalls of distal pancreatectomy for relief of pain in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1996 Jan;171(1):142-5.
262. Williamson RC, Cooper MJ. Resection in chronic pancreatitis. *Br J Surg.* 1987 Sep;74(9):807-12.
263. Guda NM, Partington S, Freeman ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *JOP.* 2005 Jan 13;6(1):6-12. [Texto completo](#)
264. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic therapy: a randomised controlled trial. *Gut.* 2007 Apr;56(4):545-52. [Texto completo](#)
265. Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2006 Jun;63(7):933-7.
266. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996 Dec;68(2-3):217-27.
267. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Dec;20(6):449-58.
268. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 1975 Apr 25;252:200-7.
269. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973 Apr 19;288(16):813-5.
270. Lankisch PG, Lembcke B, Wemken G, et al. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion.* 1986;35(3):175-81.
271. Layer P, Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. *Pancreas.* 2003 Jan;26(1):1-7.
272. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD006302. [Texto completo](#)
273. Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, et al. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jan;31(1):57-72. [Texto completo](#)
274. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, et al. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Feb 1;29(3):235-46. [Texto completo](#)

275. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Apr;32(4):319-23.
276. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet*. 1994 Jan 8;343(8889):85-6.
277. Mac Sweeney EJ, Oades PJ, Buchdahl R, et al. Relation of thickening of colon wall to pancreatic-enzyme treatment in cystic fibrosis. *Lancet*. 1995 Mar 25;345(8952):752-6.
278. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet*. 1995 Nov 11;346(8985):1247-51.
279. van Velzen D, Ball LM, Dezfulian AR, et al. Comparative and experimental pathology of fibrosing colonopathy. *Postgrad Med J*. 1996 Mar;72 (Suppl 2):S39-48.
280. Prescott P, Bakowski MT. Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999 Oct;8(6):377-84.
281. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology*. 1984 Jul;87(1):44-52.
282. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983 Feb;28(2):97-102.
283. Ramo OJ, Puolakkainen PA, Seppala K, et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Aug;24(6):688-92.
284. Brown A, Hughes M, Tenner S, et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1997 Nov;92(11):2032-5.
285. Mohseni Salehi Monfared SS, Vahidi H, Abdolghaffari AH, et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2009 Sep 28;15(36):4481-90. [Texto completo](#)
286. Salim AS. Role of oxygen-derived free radical scavengers in the treatment of recurrent pain produced by chronic pancreatitis: a new approach. *Arch Surg*. 1991 Sep;126(9):1109-14.
287. Banks PA, Hughes M, Ferrante M, et al. Does allopurinol reduce pain of chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol*. 1997 Dec;22(3):171-6.
288. Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar M, et al. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J Med Res*. 2005 Oct;122(4):315-8.
289. Kirk GR, White JS, McKie L, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2006 Apr;10(4):499-503.

290. Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2008 Jun;247(6):950-61.
291. Gress F, Schmitt C, Sherman S, et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):900-5.
292. Fregni F, DaSilva D, Potvin K, et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):971-2.
293. Fregni F, Potvin K, Dasilva D, et al. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *Eur J Pain*. 2011 Jan;15(1):53-60. [Texto completo](#)
294. Werner G, Wetterfors J. Treatment of pain in chronic pancreatitis by irradiation. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1973 Feb;12(1):9-16.
295. Volkova LP, Sharova LA. Experience with radiotherapy of chronic painful recurrent pancreatitis [in Russian]. *Ter Arkh*. 1964 Nov;36:21-4.
296. Liebermeister E, Sautter-Bihl ML. Radiation therapy of chronic pancreatitis: case report [in German]. *Strahlenther Onkol*. 1998 May;174(5):284-5.
297. Guarner L, Navalpotro B, Molero X, et al. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):349-55.
298. Leer JW, van Houtte P, Seegenschmiedt H. Radiotherapy of non-malignant disorders: where do we stand? *Radiother Oncol*. 2007 May;83(2):175-7.
299. Juel J, Liguori S, Liguori A, et al. Acupuncture for pain in chronic pancreatitis: a single-blinded randomized crossover trial. *Pancreas*. 2017 Feb;46(2):170-6.
300. Ballegaard S, Christophersen SJ, Dawids SG, et al. Acupuncture and transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Dec;20(10):1249-54.
301. Seicean A, Tantau M, Grigorescu M, et al. Mortality risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006 Mar;15(1):21-6.
302. WHO Expert Committee on drug dependence. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1993;836:1-44.
303. Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):221-6.
304. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1303-10.

305. Fischer G, Gombas W, Eder H, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction*. 1999 Sep;94(9):1337-47.
306. Aranha GV, Prinz RA, Esguerra AC, et al. The nature and course of cystic pancreatic lesions diagnosed by ultrasound. *Arch Surg*. 1983 Apr;118(4):486-8.
307. Gouyon B, Levy P, Ruszniewski P, et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 1997 Dec;41(6):821-5. [Texto completo](#)
308. Sankaran S, Walt AJ. The natural and unnatural history of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg*. 1975 Jan;62(1):37-44.
309. Castles LA, Terblanche J. Pancreatic ascites and pleural effusions. *Aust N Z J Surg*. 1978 Jun;48(3):290-5.
310. Donowitz M, Kerstein MD, Spiro HM. Pancreatic ascites. *Medicine (Baltimore)*. 1974 May;53(3):183-95.
311. Runyon BA. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol*. 1987 Apr;9(2):172-4.
312. Cameron JL. Chronic pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Gastroenterology*. 1978 Jan;74(1):134-40.
313. Segal I, Parekh D, Lipschitz J, et al. Treatment of pancreatic ascites and external pancreatic fistulas with a long-acting somatostatin analogue (Sandostatin). *Digestion*. 1993;54 (Suppl 1):53-8.
314. Oktedalen O, Nygaard K, Osnes M. Somatostatin in the treatment of pancreatic ascites. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1520-1.
315. Pai CG, Suvana D, Bhat G. Endoscopic treatment as first-line therapy for pancreatic ascites and pleural effusion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;24(7):1198-202.
316. Lakhtakia S, Reddy DN. Pancreatic leaks: endo-therapy first? *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;24(7):1158-60. [Texto completo](#)
317. Rosch J, Herfort K. Contribution of splenoportography to the diagnosis of diseases of the pancreas. II. Inflammatory diseases. *Acta Med Scand*. 1962 Mar;171:263-72.
318. Sakorafas GH, Sarr MG, Farley DR, et al. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis. *Am J Surg*. 2000 Feb;179(2):129-33.
319. Bernades P, Baetz A, Levy P, et al. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci*. 1992 Mar;37(3):340-6.
320. Usatoff V, Brancatisano R, Williamson RC. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis. *Br J Surg*. 2000 Nov;87(11):1494-9.

321. Kumar K, Ghoshal UC, Srivastava D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2014 Jul-Aug;14(4):280-3.
322. Afroudakis A, Kaplowitz N. Extrahepatic obstruction in chronic alcoholic pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1981 Jan;5(1):110-8.
323. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):418-23. [Texto completo](#)
324. Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1253-60.
325. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology*. 1997 Aug;113(2):587-92.
326. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA; American Gastroenterological Association. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1999 Dec;117(6):1464-84.
327. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013 Mar;62(3):339-47. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Matthew J. DiMagno, MD

Associate Professor of Internal Medicine

Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, MI

DIVULGAÇÕES: MJD receives grant support from National Institutes of Health. MJD has consulted for or received honoraria from American Gastroenterological Association (AGA), Oakstone Publishing, and Cystic Fibrosis Foundation. MJD sits on committees, advisory boards, and/or editorial boards for AGA Institute, National Pancreas Foundation Michigan Chapter, Faculty of 1000 Research, Pancreatology, the Pancreapedia, and Pancreas.

Erik-Jan Wamsteker, MD

Associate Professor of Internal Medicine

Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, MI

DIVULGAÇÕES: EJW declares that he has no competing interests.

Allen Lee, MD

Assistant Professor of Internal Medicine

Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Vermont College of Medicine, Burlington, VT

DIVULGAÇÕES: AL declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Christopher Forsmark, MD

Professor of Medicine

Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, FL

DIVULGAÇÕES: CF is an author of a number of references cited in this topic.

Jakob R. Izbicki, MD, FACS

Chairman, Surgeon in Chief

Department of General, Visceral and Thoracic Surgery, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

DIVULGAÇÕES: JRI declares that he has no competing interests.